

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Électroencéphalographie, fonctions sensori-motrices et profil cognitif
associés au trouble de comportement en sommeil paradoxal

par

Jessica Massicotte-Marquez

Département de psychologie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Neuropsychologie - recherche et intervention

Avril, 2008

© Jessica Massicotte-Marquez, 2008



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Électroencéphalographie, fonctions sensori-motrices et profil cognitif
associés au trouble de comportement en sommeil paradoxal

présentée par :

Jessica Massicotte-Marquez

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Julien Doyon, président-rapporteur
Julie Carrier, directrice de recherche
Anne Décary, co-directrice de recherche
Marie Dumont, membre du jury
Isabelle Rouleau, examinateur externe
Linda Pagani, représentant du doyen de la FES



SOMMAIRE

Le trouble de comportement en sommeil paradoxal (TCSP) se caractérise par la mise en acte du contenu onirique en sommeil paradoxal (SP) et sa pathophysiologie reste encore à préciser. Il est souvent associé à des maladies neurodégénératives (MND), telle la maladie de Parkinson. Récemment, certains travaux ont montré un ralentissement de l'activité corticale à l'éveil et en SP, et la présence de troubles cognitifs chez les individus atteints de la forme idiopathique du TCSP. L'objectif principal de cette thèse était de rechercher dans les TCSP des marqueurs de dysfonctionnement similaires à ceux observés dans les stades présymptomatiques des MND auxquelles il est associé, ceci afin d'accroître notre compréhension de la maladie et de parvenir à mieux identifier les individus à risque de développer une MND.

La première étude de la thèse s'est penchée sur l'analyse des stades de sommeil d'une nuit standard et l'analyse quantifiée de l'électroencéphalogramme (EEG) en sommeil lent (SL) de patients TCSP idiopathique et de sujets contrôles. Les résultats ont montré plus de SL profond (SLP) chez les patients TCSP comparativement aux sujets contrôles ainsi qu'une puissance spectrale plus élevée dans la bande de fréquence delta en SL.

La deuxième étude s'est intéressée à l'identification de marqueurs d'un parkinsonisme chez les patients TCSP idiopathique pouvant être similaires à ceux observés dans les stades précoces des MND de type synucléinopathie. Comparativement aux contrôles, les patients TCSP idiopathique avaient des anomalies sur le plan de la discrimination des couleurs et des odeurs en plus de montrer un léger ralentissement moteur, ces trois

mesures étant corrélées entre elles. De plus, de légères dysfonctions des fonctions autonomiques étaient présentes chez ces patients.

Enfin, la troisième étude a déterminé le profil cognitif de patients TCSP idiopathique relatif aux changements de l'activité EEG à l'éveil. Comparativement aux sujets contrôles, les patients ont montré un ralentissement de l'EEG à l'éveil caractérisé par une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes de fréquences delta et thêta pour toutes les régions corticales. De plus, les patients TCSP idiopathique ont présenté des déficits cognitifs légers dans les sphères exécutives et mnésiques comparativement aux sujets contrôles. Toutefois, aucune relation n'a pu être établie entre les anomalies à l'EEG et les perturbations cognitives chez les patients TCSP idiopathique.

En somme, les résultats obtenus montrent que le TCSP, en plus d'être un trouble moteur en SP, s'accompagne d'anomalies sur les plans neurophysiologique, neurologique et cognitif. Ces déficits sont similaires à ceux notés précocement dans les MND auxquels le TCSP est souvent associé. Or, ces anomalies touchent différemment les patients, certains étant atteints plus sévèrement que d'autres. Enfin, pour un sous-groupe de patients, nos travaux suggèrent que le TCSP partagerait des mécanismes pathophysiologiques communs à ceux des MND de type synucléinopathie et qu'il pourrait, dans certains cas, en constituer un prodrome.

Mots-clés : Trouble comportement en sommeil paradoxal, EEG, analyse spectrale, troubles du sommeil, cognition, évaluation neuropsychologique, évaluation neurologique, troubles neurodégénératifs

SUMMARY

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is characterized by dream enactment during REM sleep and its pathophysiology still remains to be specified. RBD is often associated neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease. Recently, studies showed that patients with idiopathic RBD had a slowing of the waking and REM sleep cortical activity and deficits in cognitive functioning. The main goal of this doctoral dissertation was to seek markers of dysfunctions similar to those observed in pre-clinical stages of neurodegenerative diseases with which RBD is associated, and this in order to increase our comprehension of the disease and to arrive at better identifying the individuals at risk of developing a neurodegenerative disease.

The first study of this thesis focused on the analysis of sleep architecture of one polysomnographic-night and on the quantitative analysis of electroencephalogram (EEG) during slow-wave sleep (SWS) of patients with idiopathic RBD and control subjects. Results showed a greater percentage of SWS as well as more power in the delta frequency band in patients with RBD compared to healthy controls.

The second study aimed at identifying markers of neurodegeneration in patients with idiopathic RBD which could be similar to those observed in the early stages of synuclein-related neurodegeneration diseases. Comparatively to controls, patients with idiopathic RBD had anomalies in visual (color) and odor discrimination, and also a slight motor slowing; these three measurements being correlated between them. Moreover, mild dysfunctions of autonomic functions were present among these patients.

Finally, the third study examined the cognitive profile of patients with idiopathic RBD in relation to the cortical activity during wakefulness. Comparatively to controls, patients showed a slowing of waking EEG characterized by an increase of the spectral power in the delta and theta frequency bands for all cortical areas. Moreover, compared to controls subjects, patients with idiopathic RBD presented subtle cognitive deficits in attentional and executive domains. However, among patients with idiopathic RBD, no relationship could be established between EEG anomalies and disturbances in the cognitive functions.

In conclusion, these results showed that RBD is more than just a motor disorder during REM sleep. This parasomnia is accompanied by anomalies on neurophysiological, neurological and cognitive domains. These deficits are similar to those observed precociously in the neurodegenerative diseases with which RBD is often associated. However, these anomalies affect patients differently; some being impaired more severely than others. Lastly, our work suggest that a sub-group of patients with RBD shares some pathophysiological mechanisms common to those of the neurodegenerative diseases of the synucleinopathy type and that RBD could constitute, in some cases, a prodrome of those diseases.

Keywords: REM sleep behavior disorder, EEG, spectral analysis, sleep disorder, cognition, neuropsychological assessment, neurological assessment, neurodegenerative disorder.

2.2.1. Description du sommeil normal	17
2.2.2. Trois grands états de vigilance : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal	18
2.2.3. Modifications de l'architecture du sommeil avec l'âge	20
2.3. La neurophysiologie de l'éveil et du sommeil	21
2.3.1. Les mécanismes neurophysiologiques de l'éveil	21
2.3.2. Les mécanismes neurophysiologiques du sommeil lent.....	22
2.3.3. Les mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal (SP).....	24
2.4. La polysomnographie du TCSP	26
2.4.1. Les événements toniques en SP dans le TCSP.....	26
2.4.2. Les événements phasiques en SP dans le TCSP.....	28
2.4.3. Les caractéristiques du SL profond (SLP) dans le TCSP.....	29
2.5. Analyse quantifiée de l'EEG dans le TCSP	30
2.5.1. L'EEG à l'éveil dans le TCSP.....	30
2.5.2. L'EEG en sommeil dans le TCSP.....	33
2.6. Pathophysiologie du TCSP.....	34
2.7. TCSP et imagerie cérébrale.....	35
2.8. TCSP et fonctionnement sensoriel	37
2.9. TCSP, synucléinopathies et neuropsychologie	38
2.10. TCSP et potentiels évoqués cognitifs.....	41
3. Objectifs et hypothèses.....	43
4. Méthodologie et résultats	47
4.1. "Modifications of NREM sleep EEG power in idiopathic REM sleep behavior disorder"	48
4.2. "Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder"	71
4.3. "Executive dysfunctions and memory impairments in idiopathic REM sleep behavior disorder"	100

5. Discussion générale.....	135
5.1. Le ralentissement de l'activité EEG dans le TCSP : la contribution de l'étude du SL	136
5.1.1. Le SLP dans le TCSP : reflet d'un processus de récupération cérébrale? ..	136
5.1.2. Le SLP dans le TCSP : reflet d'un ralentissement cortical?	140
5.1.2.1. L'architecture du sommeil dans les tauopathie	141
5.1.2.2. L'architecture du sommeil dans les synucléinopathies	143
5.1.2.3. L'architecture du sommeil dans les MND encore à démystifier	146
5.1.3. L'activité lente en SL dans le TCSP : reflet d'une atteinte dopaminergique?	146
5.2. L'étude des fonctions sensorielles, autonomiques et motrices dans le TCSP : reflet d'une MND de type synucléinopathie en progression?	149
5.2.1. Perturbation à la discrimination visuelle des couleurs dans le TCSP	149
5.2.2. Perturbation à la discrimination olfactive dans le TCSP	152
5.2.3. Perturbation des fonctions autonomiques dans le TCSP	154
5.2.4. Perturbation des fonctions motrices dans le TCSP	155
5.2.5. Relation entre les fonctions sensorielles, autonomiques et motrices dans le TCSP	157
5.3. Le TCSP en tant que MND de type synucléinopathie en progression : la contribution de l'investigation neuropsychologique	157
5.3.1. Perturbation des fonctions attentionnelles et exécutives dans le TCSP	159
5.3.2. Les fonctions visuo-constructives et visuo-spatiales préservées dans le TCSP	161
5.3.3. Perturbation des mnésiques dans le TCSP : reflet de l'atteinte attentionnelle et exécutive?	162
5.3.4. Signification fonctionnelle des déficits cognitifs dans le TCSP	166
5.3.5. Les déficits cognitifs dans le TCSP : reflet d'une démence à corps de Lewy en progression?	169
5.4. La pathophysiologie du TCSP encore à élucider	170
5.4.1. Les études animales	170
5.4.2. Les études chez l'humain	171

5.4.3. Un nouveau modèle de la pathophysiologie du TCSP	174
6. Conclusion.....	177
7. Références	180
8. Annexes	I
8.1 Accord des coauteurs et permission des éditeurs	II
8.1.1 Accord des coauteurs: premier article	III
8.1.2. Accord des coauteurs: deuxième article	IVa
8.1.3. Accord des coauteurs: troisième article.....	Va
9. Curriculum Vitae.....	VI

LISTE DES TABLEAUX

Premier article de thèse :

Tableau 1. All-night sleep parameters of patients with RBD and controls	68
---	----

Deuxième article de thèse :

Tableau 1. Patient Demographics.....	94
Tableau 2. Depression, Personality and Autonomic Indices.....	95

Troisième article de thèse :

Tableau 1. Demographic and clinical characteristics of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) and control subjects	130
Tableau 2. Polysomnographic variables of patients with RBD and control subjects....	131
Tableau 3. Results of neuropsychological tests of patients with iRBD and control subjects	132
Tableau 4. Correlations among motor, olfactory, and color vision indices	133

LISTE DES FIGURES

Introduction et Discussion :

Figure 1. Log-transformed absolute EEG power in delta (0.75-4.00 Hz) frequency band, for the central region, during total NREM sleep in idiopathic RBD patients and control subjects	21
Figure 2. Représentation schématique des structures régulant le sommeil paradoxal. (adapté de Boeve et coll., 2007)	24
Figure 3. Modèle de la pathophysiologie du TCSP de Boeve (2007)	174

Premier article de thèse :

Figure 1. Number of subjects with impaired performance in each significant neuropsychological test	69
Figure 2. Mean absolute delta power, for the central region, during total NREM sleep cycles in women idiopathic RBD patients and women control subjects and (Bottom) in men idiopathic RBD patients and men control subjects	70

Deuxième article de thèse :

Figure 1. Color vision discrimination in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD)	96
Figure 2. Olfactory discrimination in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD)	97
Figure 3. Quantitative motor testing in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD)	98
Figure 4. Correlations among motor, olfactory, and color vision indices	99

Troisième article de thèse:

Figure 4. Log-transformed absolute EEG power during wakefulness for all regions...	134
--	-----

LISTE DES ABBRÉVIATIONS EN FRANÇAIS

ANOVA	Analyse de variance
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électro-oculogramme
MND	Maladie neurodégénérative
PSG	Polysomnographie
qEEG	Analyse quantifiée de l'EEG
SL	Sommeil lent
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal
SPECT	Single-photon emission computed tomography
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons

LISTE DES ABBRÉVIATIONS EN ANGLAIS

BDI-II	Beck-II Depression Inventory
DLB	Dementia with Lewy bodies
DRS	Dementia Rating Scale
EEG	Electroencephalogram
EMG	Electromyogram
EOG	Electro-oculograms
FCRTT	Four choices reaction time test
FM-100	Farnsworth-Munsell 100
iRBD	Idiopathic REM sleep behavior disorder
MA	Microarousals
MMSE	Mini-Mental State Examination
MSA	Multiple system atrophy
NA	Not applicable
NREM	non rapid eye movement sleep
NS	Not significant
PD	Parkinson disease
PLMS	Periodic leg movements during sleep
PLMW	Periodic leg movements during wakefulness
PSG	Polysomnography
RBD	rapid eye movement sleep behavior disorder
REM	rapid eye movement sleep
qEEG	Quantitative EEG
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SWA	Slow wave activity
SWS	Slow wave sleep
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPSIT	University of Pennsylvania Brief Smeel Identification Test
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale

REMERCIEMENTS

Voici l'accomplissement d'un projet de vie, probablement le plus grand que j'ai eu à réaliser. J'y suis parvenue grâce à de nombreuses personnes à qui je tiens à exprimer toute ma reconnaissance. Bien que les mots n'aient qu'une portée bien limitée, voici...

D'abord, Julie. Comment t'exprimer toute ma gratitude? Lorsque l'idée saugrenue de faire une maîtrise m'a traversé l'esprit, tu as accepté de me prendre sous ton aile, d'abord comme étudiante « sous-graduée » puis « graduée », afin que je puisse réaliser un grand rêve. Merci de m'avoir si bien guidée, soutenue et encouragée sans relâche. Merci pour ta sagesse, ton réalisme, ta nuance, mais aussi pour tes « *Je ne suis pas d'accord!* ». Tu as été extraordinaire! Merci de m'avoir partagé tes paradoxes et de m'avoir aidée à grandir, même par nos échanges dans ton cadre de port!. Un immense merci pour avoir fait de moi ton étudiante post-graduée, psychologue et futur postdoc à qui la vie sourit. Grâce à toi, à 35 ans, je ne dirai peut-être pas « *J'aurais donc dû...* ».

À Jacques. Quel privilège ce fut de te côtoyer! Merci de m'avoir permis d'aller de « ton bord du corridor » et de m'avoir initiée au merveilleux monde des troubles du sommeil et de la recherche clinique. Pour les congrès si enrichissants et divertissants, pour les discussions et les questionnements. Pour ta générosité, ton savoir et ton sens du timing. Pour m'avoir permis de travailler sur « le » sujet de l'heure et pour m'avoir mise en contact avec la neuropsychologie, ceci à travers Anne. Je te suis extrêmement reconnaissante.

À Anne. Merci d'avoir partagé ton sens clinique et, surtout, ton humanisme. Tu as éveillé en moi le goût de la neuropsychologie et le désir d'en connaître davantage. Me voilà, après 6 ans, avec une spécialité en neuro? Qui l'aurait cru? Pour tes encouragements et tes bons conseils, pour ton appui et ta collaboration sans faille aux moments opportuns. Merci pour m'avoir encouragé à aller à Notre-Dame. Je te remercie sincèrement!

À tous les gens du labo de Sacré-Cœur, merci! À Mireille et Sonia, pour tout! Une chance que vous avez été là pendant ces 8 années. Pour votre écoute et vos conseils, pour les codes et instructions d'envois de fax, les tranches de vie et autres. Vous rendez

notre long séjour des plus agréables. À Do, pour ta disponibilité, ta rigueur et ta dévotion aux étudiants. Tu nous partages ton grand savoir avec tant de modestie et d'humilité, tu es un modèle à suivre. À Sylvie pour ta grande expertise, pour les analyses et, surtout, les discussions à l'ordi, surtout celles de voyages! À Gaétan et Sébastien, pour m'avoir sauvée mainte fois, et encore aujourd'hui! À Jean, pour m'avoir répété mille fois comment faire des ANOVA et ce qu'est le casewise. Merci pour ta précieuse collaboration, même si mes données n'arrivaient pas à parler, misère! À vous trois, les boys, avec vos « *Salut Jess!* », vous avez participé grandement à embellir mes journées. À toute l'équipe technique (Ben, Danièle, Nancy, Karine et autres) sans qui mon projet n'aurait été... qu'un rêve! À Marie, Roger, Antonio, Gilles, Toré, Paola et Christiane. Vous êtes indéniablement des sources d'inspiration.

À la précieuse collaboration des gens du département de psycho. À Maryse, merci de m'avoir permis d'apprendre à tes côtés et pour avoir su si bien lire en moi. Tu m'as appuyée et orientée vers des opportunités des plus excitantes! Je suis choyée d'avoir pu évoluer à tes côtés. Merci, Madame Lauzé, pour avoir ri si souvent avec moi, malgré mes demandes incessantes, toujours répondues avec tant d'amabilité!

Un gros, gros merci à Carole, pour cette année passée dans ton bureau à carburer à la clinique. Pour ta gentillesse et tes bonnes attentions, pour nos discussions et les sushis! Merci Régine pour m'avoir intégrée si gentiment dans tes groupes d'insomnie et pour avoir éveillé en moi de nouvelles pistes de recherche et de clinique à explorer.

Aux « *cocottes* » : Éli, Sara, Véro, Anne, Anne-Laure, Sylvia. Merci pour les soirées et partys arrosés aux Gin To et vino, les rigolades avant, pendant et après les cours. Aussi pour les crêpages de chignon en parlant de la clinique, mais surtout de la recherche! Pour le soutien moral et le séchage de larmes. À Monsieur B, présent pour m'entendre vider mon sac et pour m'avoir vu remonter fièrement la pente. À tous les autres avec qui j'ai partagé des moments privilégiés : Félix, Mathieu et la gang du CERNEC/pas CERNEC. Aux 5-7 des conférences et aux journées scientifiques s'éternisant jusqu'à 4h du mat!

Aux vieilles de la vieille, Julie (une autre!) et Marianne, vous êtes mes plus fidèles. Vous savez combien vous comptez pour moi. Aux moins vieilles des vieilles, Annie, Isa, Ge, Véro et Mel. En plus d'avoir contaminée mon esprit et de m'avoir mise en contact avec un certain M. Julien et ses « *les écrits ne sont jamais terminés, seulement abandonnés* », J-M m'a permis de vous rencontrer et c'est toujours un plaisir de vous retrouver, avec la même simplicité d'antan. Ari, à nos lunchs le midi, aux histoires et potins, à ta grande amitié qui m'est si chère. À mes nouveaux, plus ou moins vieux : Loulou, mes deux (encore d'autres!) Julie (d B. S.-M. et M.), à Hubert, les boys du Bili. Vous m'avez écoutée parler du sommeil, jusqu'à tard le soir... Fallait le faire!

Aux plus importants, Guy et Mercedes. Merci pour votre amour inconditionnel, pour votre soutien indéfectible, pour vos conseils et votre attention. Pour m'avoir transmis votre curiosité, votre sens des valeurs et du labeur. Pour avoir placé tant d'espoir et d'idées de grandeur en moi, tout en ayant mis entre mes mains tout ce qu'il me fallait pour les atteindre. À mes frères, Francis, Christian et Gabriel, pour votre présence dans ma vie, pour les moments aux restos et au 764, pour les crises et les rires, et pour me remettre constamment dans le moment présent. À Claude, pour tout l'amour que tu m'as manifesté depuis toujours, pour ces escapades à Shawi ou ailleurs et qui resteront gravées à jamais dans ma mémoire. Merci aussi pour Sacha, je l'adore et tu pourras toujours compter sur moi. À Jacques, pour les bons moments d'humour à Shawi/Grand-Mère, au Spot ou chez Lolo. Pour ton goût de la vie en toute simplicité. À Lise et Carlos, toujours présents, soucieux et affectueux. Pour toutes les belles attentions envers moi depuis si longtemps. À Tété, à la femme que tu es, dans le vent, même à un âge vénérable. Tu m'es très chère. À Lolo et Lévis, merci de m'avoir tant aimée.

À Étienne, mon amour. Merci pour tes sourires le matin, tes petits plats succulents, la musique que tu me fais découvrir et l'amour de la vie que tu me partages. À nos soirées au Bili, toi, fidèle partenaire! Tu es entré dans ma vie à un moment difficile... Pour ta patience, ton écoute et ta compréhension. Tu es extraordinaire! À nos projets, parfois dans la démesure! Tu fais le bonheur de ma vie!

*« Fais de ta vie un rêve,
et de ce rêve, une réalité »*

Antoine de Saint-Exupéry

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les maladies neurodégénératives (MND) qui s'accompagnent de démence représentent un enjeu majeur de santé publique étant donné leur prévalence élevée. Selon les estimations du Groupe de travail de l'Étude canadienne sur la santé et le vieillissement, la démence, ou le déclin des capacités cognitives et sociales, frapperait 8 % des personnes âgées de plus de 65 ans, soit près de 450 000 Canadiens, dont plus du tiers serait atteint de la maladie d'Alzheimer (Neurology, 2000). À ce nombre, 111 430 nouveaux cas s'ajouteraient annuellement, et ce, sans égard au sexe, au milieu socio-économique ni à l'appartenance à un groupe ethnique. Avec le vieillissement accru de la population, il devient impératif de trouver des avenues permettant de comprendre davantage les démences neurodégénératives afin de mieux les diagnostiquer, les traiter, mais aussi les prévenir.

Le diagnostic du type de démence est généralement approximatif dans les stades initiaux de la maladie et repose pour beaucoup sur l'exclusion d'autres troubles associés et, surtout, sur l'expertise du clinicien à le faire. Pour ces raisons, les recherches sur les MND se multiplient à un rythme effréné. Elles portent essentiellement sur la détermination de marqueurs, tant biologiques que cliniques, qui permettraient de mieux cerner leur singularité. D'autre part, ces recherches visent également à trouver de nouvelles pistes de réflexion sur leur physiopathologie qui, dans tous les cas, reste encore en grande partie à être élucidée. Puisque les MND s'accompagnent très souvent de troubles du sommeil, nombre de chercheurs portent maintenant un vif intérêt pour leur investigation à l'aide de la polysomnographie (PSG) et de l'analyse quantifiée de l'électroencéphalogramme (EEG).

La recherche des dernières années concernant les troubles du sommeil s'est particulièrement intéressée au trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) comme possible marqueur de risque d'évolution vers une MND. Cette parasomnie apparaît de façon préférentielle chez l'homme âgé de plus de 50 ans et se caractérise par la survenue de comportements indésirables, souvent violents, au cours du sommeil paradoxal (SP) en raison de la perte de l'hypotonie musculaire normalement présente durant cette phase de sommeil (Schenck and Mahowald, 2002). Les épisodes perturbent le déroulement normal du sommeil et ils peuvent être à l'origine de blessures, parfois graves, chez le patient ou son (sa) partenaire de lit. L'intérêt porté à l'étude spécifique du TCSP découle de son association fréquente à une MND, surtout celles de type synucléinopathie, dont font partie la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystémique. Dans ces cas, le TCSP fait souvent figure de première manifestation clinique. Conséquemment, plusieurs ont postulé que le TCSP pourrait constituer une phase précoce à un processus neurodégénératif conduisant à une démence.

L'objectif principal visé par cette thèse est d'accroître notre compréhension du TCSP et de déterminer sa contribution dans le développement ultérieur d'une MND. La recension des écrits débutera par une analyse des caractéristiques du TCSP et son association aux MND de type synucléinopathie. Brièvement, les caractéristiques du sommeil normal et sa neurophysiologie seront par la suite exposées. Enfin, un tableau des caractéristiques du sommeil, de l'activité EEG, de la neuroanatomie structurelle et fonctionnelle, de même que des fonctionnements sensoriel et cognitif dans le TCSP sera présenté.

Pour cette thèse, nous avons effectué trois études afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle le TCSP présenterait certaines caractéristiques communes aux MND auxquelles il est fréquemment associé. La première étude de la thèse s'est intéressée à l'analyse d'une nuit en laboratoire afin de comparer l'activité quantifiée de l'EEG en sommeil lent (SL) de patients TCSP idiopathique avec celle de sujets contrôles. La seconde étude a porté sur la recherche de marqueurs neurologiques non moteurs pouvant être similaires à ceux observés dans les stades présymptomatiques de la maladie de Parkinson. Enfin, une troisième étude s'est penchée sur la détermination du profil cognitif de patients TCSP idiopathique, ceci en lien avec les changements de l'activité corticale à l'éveil. Ces études ont permis d'envisager de nouvelles pistes de réflexion afin d'accroître notre compréhension de la pathophysiologie du TCSP et d'en affiner le diagnostic, le traitement et le pronostic.

2. RECENSION DES ÉCRITS

2.1 LE TROUBLE COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL (TSCP)

2.1.1. Description du TCSP

C'est en 1986 que la première description des manifestations cliniques du TCSP chez l'humain a été faite (Schenck et coll., 1986). À la suite de la disparition de la paralysie partielle normalement présente en SP, les patients présentent des comportements indésirables, vifs et excessifs, souvent violents, liés à l'activité onirique en cours. Ainsi, le sujet atteint peut par exemple parler, crier, courir, saisir ou frapper. Ces comportements mimeraient une réponse d'attaque ou de fuite envers un agresseur, un animal ou un humain, (Mahowald et Schenck, 2005; ASDA, 2005; Schenck et coll., 1986) perturbant ainsi le déroulement habituel du sommeil. Notons qu'ils seraient à l'origine de blessures chez près de 32 % des patients, alors que 64 % d'entre eux porteraient atteinte physiquement à leur partenaire de lit pendant les épisodes (Olson et coll., 2000). Parmi ces blessures, on rapporte des ecchymoses, des contusions, des lacérations et même des fractures (Schenck et coll., 2002; Olson et coll., 2000; Bernarth et coll., 1999; Schenck et coll., 1989). Certains ont noté que le contenu onirique serait plus agressif depuis l'apparition de la maladie, sans qu'on n'ait pu constater de changements notables sur le niveau d'agressivité diurne évalué par un questionnaire validé (*Agression Questionnaire Test*) (Fantini et coll., 2005a).

2.1.2. Diagnostic du TCSP

Selon l'*American Academy of Sleep Medicine* (ASDA), le diagnostic du TCSP repose essentiellement sur l'investigation clinique et polysomnographique (PSG) (ICSD-2, 2005). Ainsi, à l'analyse visuelle des enregistrements de sommeil, l'évaluateur doit rechercher l'évidence d'une perte de l'hypotonie musculaire normalement présente pendant le SP.

Ceci peut se traduire par un pourcentage excessif de tonus musculaire mentonnier soutenu ou intermittent ou bien par une activité phasique au menton ou aux membres. Certains groupes se sont intéressés récemment à opérationnaliser ces critères (Mayer et coll., 2008; Ferri et coll., 2008; Burns et coll., 2007) qui reposent surtout sur la perception de l'évaluateur quant au niveau d'augmentation en SP du tonus musculaire de base (Lapierre et Montplaisir, 1992). Or, ces nouveaux outils, qui seront présentés dans la section abordant la PSG du TCSP, ne font pas encore consensus et ne sont pas encore complémentaires à l'examen. Quant aux autres critères à rechercher lors de l'investigation, l'ASDA recommande qu'au moins un des signes suivants soit présent : 1) histoire clinique de comportements dérangeants, potentiellement dangereux ou dangereux en sommeil; et 2) épisodes d'agissements anormaux en SP tels que mesurés par la PSG. Des activités épileptiques en SP ou d'autres conditions médicales doivent par ailleurs être exclues.

On répertorie trois formes de TCSP, soit la forme aiguë, souvent associée à la prise de médicaments psychoactives ou l'ingestion excessive de caféine, la forme idiopathique où il apparaît seul et la forme secondaire où il survient en concomitance avec une autre maladie (Mahowald and Schenck, 2005). Dans la forme idiopathique, les patients n'ont aucune autre plainte et l'évaluation neurologique standard est normale.

2.1.3. Prévalence du TCSP

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant la prévalence exacte du TCSP dans la population générale. Une étude téléphonique effectuée auprès d'un échantillon de 4972 personnes âgées de 15 à 100 ans a estimé qu'environ 2 % de la population présenteraient des comportements à caractère violent pendant leur sommeil,

mais seul le quart serait atteint d'un TCSP (Ohayon, et coll., 1997). D'autres, en ajoutant à l'entrevue clinique une PSG des sujets se plaignant de manifestations nocturnes excessives accompagnées de blessures, ont déterminé que 0,4 % des gens de plus de 70 ans en seraient cliniquement atteints (Chiu et coll., 2000). Pour les autres cas, diverses conditions seraient à l'origine des agissements nocturnes, dont, entre autres, le somnambulisme et les terreurs nocturnes, le syndrome d'apnées en sommeil, l'épilepsie nocturne, le syndrome des mouvements périodiques des jambes en sommeil, le bruxisme ou les attaques de panique nocturnes, la prise d'alcool et de médication psychoactive.

Le TCSP serait cependant grandement sous diagnostiqué, ceci pour diverses raisons (Broughton, 1982; Ohayon, 1997, Chui, 2000). D'abord, un certain nombre d'individus qui dorment seuls auraient des épisodes sans témoin et, par conséquent, ceux qui ne se blesseraient pas ne seraient pas conscients de leur condition médicale (Chiu et coll., 2000). Quant à ceux qui se blessent, ils ne seraient pas tous portés à consulter, souvent par crainte ou embarras (Chui et coll., 2000). Par ailleurs, les manifestations cliniques ne tendraient pas à survenir chez tous avec la même fréquence et intensité dans les conditions artificielles de laboratoire, ceci en raison d'une variabilité interindividuelle encore mal comprise, limitant ainsi un diagnostic certain. Enfin, notons que la terminologie utilisée pour décrire les comportements en sommeil constituerait aussi une certaine limitation pour l'identification des patients puisque les termes « SP sans hypotonie » (en anglais, *REM sleep without atonia*), comportements inhabituels en cours de rêves (en anglais, *dream enactment behavior*) ou TCSP sont tour à tour employés alors que d'importantes différences les distinguent. Selon les critères diagnostiques établis par l'*International Classification of Sleep Disorder* (ICSD, 2005), le TCSP doit référer uniquement à la

présence conjointe d'un SP sans hypotonie et de comportements inhabituels en cours de rêve.

Pour des raisons encore inexpliquées, le TCSP affecte de façon préférentielle l'homme de plus de 50 ans dans un ratio de sept pour un (Iranzo et coll., 2005; Olsen et coll., 2000; Comella et coll., 1989; Schenck et coll., 1996). Puisque le TCSP se caractérise par un contenu onirique où les interactions sont de natures plutôt agressives (Mahowald et Schenck, 2005; Fantini et coll., 2005a; Schenck et Mahowald, 2002), certains ont envisagé qu'un taux sanguin anormal d'hormones masculines puisse jouer un rôle médiateur dans la maladie. Or, la seule étude ayant exploré cette hypothèse dans la forme idiopathique n'a pas été en mesure de la corroborer (Iranzo et coll., 2007).

2.1.4. Association entre le TCSP et les maladies neurodégénératives (MND)

Le TCSP est largement associé aux MND, surtout celles de la catégorie des synucléinopathies (Gagnon et coll., 2007; Iranzo et coll., 2006; Boeve et coll., 2004). Les MND de type synucléinopathie se distinguent de celles de type tauopathie par la nature des inclusions neuronales qui entraînent la mort cellulaire. Les synucléinopathies présentent des anomalies liées à la protéine α -synucléine, composante principale des lésions de type corps de Lewy, alors que les tauopathies sont caractérisées par des lésions de type dégénérescences neurofibrillaires, dont la protéine tau est le constituant prédominant. Les principales synucléinopathies sont la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystémique, incluant la dysautonomie Shy-Drager, l'atrophie striato-nigrique, l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse sporadique. La maladie d'Alzheimer, la paralysie supranucléaire progressive, la

dégénérescence cortico-basale, la maladie de Pick et la démence fronto-temporale familiale et idiopathique sont regroupées dans les tauopathies.

2.1.4.1. Prévalence du TCSP dans les MND de type synucléinopathie

Le TCSP est étroitement associé à plusieurs MND de type synucléinopathie, dont la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystémique (Gagnon et coll., 2007; Iranzo et coll., 2006; Boeve et coll., 2004). La maladie de Parkinson se caractérise par plusieurs symptômes moteurs, dont une rigidité des membres, des tremblements au repos, surtout au niveau des extrémités, une lenteur anormale des mouvements, appelée bradykinésie, et une difficulté à exécuter les mouvements fins, ainsi qu'une atteinte des réflexes posturaux et de la démarche (Calne et coll., 1992; Hughes, Daniel et coll., 1992). Cette maladie survient à la suite d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire (Hassler, 1984). Alors que certains estiment qu'une démence surviendra dans environ 30 % des cas de maladie de Parkinson (Levy & Marder, 2003), d'autres suggèrent que ce serait plutôt près de 80 % des patients qui la développeraient après au moins 8 ans de suivi (Aarsland, 2003). C'est seulement depuis quelques années que les auteurs se sont intéressés à la présence du TCSP dans la maladie de Parkinson. Il a été estimé qu'entre 33 à 60 % des patients atteints de la maladie de Parkinson ont aussi un TCSP associé (Boeve et coll., 2004; Gagnon et coll., 2002; Olson et coll., 2000; Rye et coll., 1999; Comella et coll., 1998). Comme on le note dans le TCSP idiopathique, les patients ayant la maladie de Parkinson qui présentent aussi ce trouble du sommeil, rapporteraient avoir un contenu onirique plus agressif que ceux qui ne l'ont pas, sans différence au niveau du taux de testostérone sanguin entre les deux groupes (Borek et coll., 2006).

La démence à corps de Lewy est la démence la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (Papka et coll., 1998). Elle se manifeste par une démence sur laquelle se greffent des signes parkinsoniens légers tels que la rigidité, les tremblements, la prostration et les mouvements lents et traînants, en plus de la présence d'hallucinations visuelles et d'une fluctuation de la vigilance (McKeith et coll., 2003). On note la présence en grand nombre de corps de Lewy et de dégénérescences neurofibrillaires au niveau du néocortex, du système limbique et du tronc cérébral (McKeith et coll., 2005). On estime qu'entre 50 et 80% des patients auraient également un TCSP (Boeve et coll., 2004; Boeve et coll., 2001). À cet égard, le nouveau guide diagnostique mis à jour en 2005 inclut maintenant le TCSP comme élément spécifique suggérant un diagnostic probable d'une démence à corps de Lewy (McKeith et coll., 2005).

L'atrophie multisystémique s'exprime quant à elle par une atteinte des régions tegmentaires pontiques. On note alors une dysfonction des centres reliés au système autonome, comme des troubles érectiles, une incontinence urinaire et fécale ou une hypotension en position debout, ainsi que des symptômes parkinsoniens, cérébelleux et pyramidaux (Shulman et Weiner, 1997). Parmi ces derniers, on peut observer des difficultés à rester debout et à la marche, des troubles d'équilibre, une tendance à faire des chutes et des troubles de la parole. On peut aussi noter des signes d'hyperréflexie, de l'hypertonie spastique (résistance aux mouvements), des anomalies des réflexes cutanés, de la syncinésie (contraction parasite d'autres muscles lors de l'activation d'un groupe musculaire), de la parésie (atteinte partielle des capacités motrices de certains membres),

ainsi qu'une atrophie des groupes musculaires non utilisés. Sur le plan cognitif, on note une sémiologie frontale légère caractérisée par une atteinte en mémoire de travail pour la modalité visuospatiales, une diminution de la flexibilité attentionnelle et des capacités de planification (Robbins et coll., 1992). La prévalence du TCSP dans l'AMS pourrait atteindre jusqu'à 100 % selon certaines études (Iranzo et coll., 2005; Vetrugno et coll., 2004; Plazzi et coll., 1997; Tison et coll., 1995).

2.1.4.2. Relation temporelle entre l'apparition du TCSP et les MND de type synucléinopathie

Dans les MND de type synucléinopathie, le TCSP est souvent la première manifestation clinique (Iranzo et coll., 2004; Schenck et coll., 2003; Boeve et coll., 2001; Schenck et coll., 1996). Les premières études ont d'abord rapporté que le délai moyen entre l'apparition des premières manifestations du TCSP et le début des symptômes de la MND était d'environ 13 ans (Boeve et coll., 2001; Olson et coll., 2000; Boeve et coll., 1998; Plazzi et coll., 1997). D'autres ont suivi leur cohorte de patients TCSP idiopathique et ont montré qu'après un délai médian de quatre ans d'évolution (intervalle entre 1 et 30 ans), 38 % d'entre eux avaient développé un syndrome parkinsonien (Schenck et Mahowald, 1996), mais que ce taux atteignait près de 65 % après 11 ans (Schenck et coll., 2003). De ce nombre, 15 % de cas remplissaient les critères de démence de type sous-corticale. Plus récemment, une équipe de Barcelone a évalué la présence du TCSP dans deux sous-types de Parkinson, soient les formes tremblante et akinéto-rigide, cette dernière s'accompagnant de déficits cognitifs et de symptômes dépressifs plus importants que la première (Kumru et coll., 2007). Les auteurs ont noté que le TCSP serait plus prédominant dans la forme

akinéto-rigide où il surviendrait, dans 20 % des cas, avant l'apparition des symptômes moteurs chez ceux qui les développent après l'âge de 50 ans.

La relation entre l'apparition du TCSP et de la démence à corps de Lewy n'a pas fait l'objet d'étude systématique. Cependant, l'équipe de Boeve, à la Clinique Mayo, a estimé que plus de la moitié de leurs patients ayant une démence à corps de Lewy aurait d'abord eu un TCSP comme signe clinique (Boeve et coll., 2003). Enfin, dans l'atrophie multisystémique, on rapporte que les symptômes cliniques du TCSP précèdent son apparition dans 44 % des cas, alors qu'ils surviennent conjointement ou après l'émergence des symptômes chez les autres individus atteints (Plazzi et coll., 1997).

2.1.4.3. Prévalence du TCSP selon le sexe dans les MND de type synucléinopathie

L'étude des MND offre peu d'explications permettant de mieux comprendre la disparité entre les sexes que l'on observe dans le TCSP puisqu'elles semblent toucher les hommes et les femmes également. De façon intéressante cependant, lorsque l'on s'intéresse à la présence ou non du TCSP dans les MND de type synucléinopathie, une étude a constaté que la majorité des patients ayant une maladie de Parkinson avec un TCSP était des hommes. Le ratio homme-femme serait similaire chez ceux ne présentant pas de TCSP (Ozekmekci et coll., 2005). Pour l'instant, aucune étude ne s'est questionnée quant à une possible différence entre les taux d'hormones sexuelles entre ces groupes. Comme ce fut le cas pour le TCSP idiopathique, la seule étude ayant quantifié les niveaux sanguins de testostérone entre des hommes atteints de la maladie de Parkinson avec et sans TCSP associé n'a pu trouver de distinction entre les deux (Chou et coll., 2007).

2.1.4.4. Prévalence du TCSP dans les MND de type tauopathie

Contrairement à ce qui est observé pour les synucléinopathies, certains ont avancé que le TCSP serait plus rare, voire absent, dans les tauopathies (Gagnon et coll., 2006a; Boeve et coll., 2001; Schenck et coll., 1987). Ainsi, dans la maladie d'Alzheimer, une seule étude a procédé à l'étude d'enregistrement PSG et un SP tonique a été retrouvé chez un seul des 15 patients (Gagnon et coll., 2007).

Cependant, dans la paralysie supranucléaire progressive (maladie de Steele, Richardson et Olszewski), les travaux qui se sont intéressés à la présence du TCSP sont encore contradictoires (Cooper et coll., 2008; Diederich et coll., 2007; Arnulf et coll., 2005; Boeve et coll., 2001). Cette démence a une évolution progressive très rapide, la durée de vie de patients étant d'environ 7 ans après l'apparition de la symptomatologie clinique. Cette dernière survient à la suite de l'accumulation de dégénérescences neurofibrillaires et d'une perte neuronale accrue dans les structures sous-corticales et du tronc cérébral, dont celles responsables de la régulation du SP (ceci sera couvert dans la section portant sur la neurophysiologie de l'éveil et du sommeil). On observe alors une rigidité dystonique progressive des régions axiales (contractions musculaires involontaires et soutenues des muscles du visage, du cou et du tronc), une instabilité posturale, une paralysie pseudobulbaire (difficulté à avaler, à parler et à bouger les lèvres et la langue), une atteinte des mouvements oculaires volontaires et une démence de type sous-corticale (Cumming et coll., 1983). Très récemment, certains auteurs ont rapporté, après des entrevues cliniques avec le patient et son partenaire de lit, qu'aucun des individus atteints soit de paralysie

supranucléaire progressive ou de dégénérescence cortico-basale ne manifestait des signes d'agissements nocturnes typiques d'un TCSP (Cooper et coll., 2008). La dégénérescence cortico-basale est une MND rare qui résulte d'une atteinte primaire des régions sous-corticales et la présence d'anomalies pariétales asymétriques. Elle s'accompagne d'un tableau clinique qui ressemble à celui de la paralysie supranucléaire progressive (rigidité, dystonie tremblement et faiblesse dans les membres). Par contre, le groupe de Diederich (2007) a rapporté que 6 de leurs 30 patients ayant la paralysie supranucléaire progressive se plaignaient de comportements anormaux pendant le sommeil. Dans ces deux études, seul un des patients ayant une dégénérescence cortico-basale avait aussi des signes suggérant la présence d'un TCSP (Cooper et coll., 2008; Diederich et coll., 2007). Or, d'autres études ont eu recours à la PSG et ont montré que la quantité de SP était grandement diminuée dans la paralysie supranucléaire progressive (Arnulf et coll., 2005). De plus, ils ont noté que 27 % des patients avaient un tonus musculaire élevé en SP et que 13 % avaient un TCSP associé. On peut donc penser que dans cette maladie, où les structures responsables de la régulation du SP sont atteintes par les dégénérescences neurofibrillaires, les disparités dans la fréquence du TCSP rapportée dans les études découlent en grande partie de la méthodologie utilisée. Ceci suggère fortement que le recours à la PSG est essentiel pour bien cerner ce phénomène dans les MND.

En somme, il n'est pas exclu qu'un TCSP apparaisse en association avec une tauopathie. Comme le suggèrent les travaux de Arnulf (2005), il est probable que ce soit plutôt la localisation des anomalies neuroanatomiques qui soit importante et non la classe de MND

(synucléinopathie versus tauopathie) telle que définie par le type de dépôts protéinés qui les caractérisent. Si ces dépôts sont localisés dans les structures responsables de la régulation de l'hypotonie musculaire, on peut alors s'attendre à voir apparaître les manifestations d'un SP tonique ou même d'un TCSP.

2.1.5. Le TCSP comme signe précurseur d'une MND

Les observations décrites précédemment sur la relation étroite entre le TCSP et les synucléinopathies et le fait que ce dernier soit souvent la première manifestation clinique d'une MND ont amené plusieurs à postuler l'hypothèse que le TCSP pourrait représenter une phase précoce d'un processus neurodégénératif de type synucléinopathie (Boeve et coll., 2007; Gagnon et coll., 2007; Iranzo et coll., 2006). Il demeure toutefois que l'association entre le TCSP et la paralysie supranucléaire progressive pose certaines interrogations. Dans cette MND, le TCSP semble survenir après le début de la symptomatologie neurologique. On peut penser que dans ce cas de tauopathie, il ne constituerait pas un stade intermédiaire à l'apparition de la MND (Dietrich et coll., 2007; Arnulf et coll., 2005). Le TCSP serait plutôt la conséquence de la paralysie supranucléaire progressive

La plupart des MND ont une progression lente et l'on retrouve, bien avant que des signes cliniques soient objectivés à l'examen, des anomalies neuroanatomiques présentes dès les stades initiaux (Postuma et coll., 2007). Pour cette raison, les études des dernières années se sont intéressées au TCSP afin d'explorer la présence de signes discrets pouvant servir de marqueurs précoces à l'identification d'une synucléinopathie en tout début d'évolution.

2.2. LE SOMMEIL NORMAL

2.2.1 Description du sommeil normal

Le sommeil est un état physiologique périodique où l'on observe une suppression réversible des relations volontaires avec l'environnement. C'est en 1929, grâce aux travaux de Hans Berger, qu'il a été possible de découvrir que l'être humain avait des états de conscience différents s'exprimant par des activités corticales propres. Ceci a été rendu possible par le recours à l'enregistrement de l'activité neuronale spontanée, appelé enregistrement EEG (Berger, 1929). Un quart de siècle plus tard, d'autres ont noté la présence chez l'enfant de mouvements oculaires rapides (MOR) en sommeil, phénomène qui a été par la suite enregistré à l'aide de l'électrooculographie (EOG) chez l'adulte (Aserinsky et Kleitman, 1953). Rapidement, ces MOR ont été observés également chez l'adulte et ont été mis en relation à une activité onirique visuelle en cours (Dement, 1955). Ces découvertes, avec celle de l'utilisation en sommeil de l'enregistrement de l'EEG, ou PSG, ont mené à l'identification des modifications successives du rythme neuronal cortical en sommeil (Dement et Kleitman, 1957). Deux grandes phases de sommeil ont pu alors être distinguées : le sommeil lent (SL; en anglais : *non-rapid eye movement sleep* (ou *N-REM sleep*)) et le SP, phase au cours de laquelle les MOR surviennent. Les études subséquentes ont montré que ces phases avaient des manifestations neurophysiologiques et comportementales particulières et qu'elles se succèdent l'une après l'autre au sein d'un même cycle de sommeil, dont la durée moyenne est de 90 minutes. En parallèle, Michel Jouvet, à Lyon, a décrit les caractéristiques physiologiques et comportementales propres au SP, dont la plus spectaculaire consiste en la perte quasi totale du tonus musculaire

mesurée par l'électromyographie (EMG) (Jouvet et Michel, 1959). Une méthode d'identification des stades de sommeil selon des critères objectifs précis a par la suite été développée par Rechtschaffen et Kales (1968). Ces critères reposent essentiellement sur l'analyse visuelle des modifications notées sur des segments de 20 à 30 secondes d'enregistrement, tant sur le plan du rythme EEG, de l'électrooculographie (EOG) que de l'EMG. Encore aujourd'hui, cette méthode fait office de référence pour l'étude du sommeil en laboratoire.

2.2.2. Trois grands états de vigilances : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal

Chacun des états de vigilance s'accompagne de modifications variables et rythmiques de l'activité physiologique, hormonale et corticale. L'activité corticale à l'éveil diffère selon que le sujet a les yeux ouverts ou fermés. À l'éveil les yeux ouverts, on note une activité corticale désynchronisée de haute fréquence de type bêta (13,0 Hz et plus). L'éveil calme les yeux fermés se distingue quant à lui par un rythme plus lent, dominé par une activité de type alpha (8,0-12,0 Hz) prédominante dans les aires postérieures. Dans les deux cas, l'individu est réceptif aux influx sensoriels, qu'ils soient externes ou d'origine endogène.

Le SL représente quant à lui environ 75 % de la durée totale du sommeil. On parle des phases I (ou phase d'endormissement) et II pour faire référence au sommeil lent léger, alors que le sommeil lent profond (SLP) est constitué des phases III et IV. Les quatre stades de SL se produisent dans un continuum de profondeur marqué par un

ralentissement de l'activité corticale accompagné d'une diminution progressive du rythme cardiaque, respiratoire et du métabolisme basal (pour une revue : Carskadon et Dement, 2005). L'endormissement, ou stade I de sommeil, est bref et est marqué par un EEG de type alpha (8,0-12,0 Hz) qui laisse place à une activité lente de type thêta (4,0-8,0 Hz). On note une diminution légère du tonus musculaire sur l'EMG, de même que la survenue de mouvements de roulement (en anglais : *rolling*) des yeux sur l'EOG. Ce stade peut aussi survenir après un éveil nocturne ou lors d'un simple mouvement du corps pendant le sommeil et laissera place par la suite aux stades plus profonds. Le stade 2 consiste en un sommeil léger où l'on voit apparaître deux types d'ondes particulières sur le rythme thêta dominant, soit l'onde lente biphasique nommée complexe K et le train d'ondes nommé fuseaux de sommeil (12,0-15,0 Hz) (Steriade et coll., 1993; Rechtschaffen and Kales, 1968). Il représente le stade de sommeil le plus abondant et plus le cerveau se synchronise, plus on observe des ondes lentes delta (0,5-4,0 Hz). En stade II, il est plus difficile de réveiller le dormeur qu'en stade 1, d'où son association à ce que l'on considère comme être le « vrai » sommeil. Le SLP se caractérise, quant à lui, par les mêmes phénomènes que ceux en stade 2, en plus de la présence significative d'ondes lentes delta, représentant au moins 20 % du tracé de sommeil pour le stade 3 et plus de 50 % pour le stade 4.

La succession des stades de SL permettra l'apparition du stade 5 de sommeil, soit le SP qui s'exprime par certains phénomènes physiologiques qualifiés d'événements toniques et phasiques (pour une revue, voir Siegel, 2005). Les premiers arrivent tout au long de la période de SP et incluent un rythme EEG désynchronisé, une perte presque totale du tonus musculaire, appelée hypotonie musculaire, une augmentation

du seuil d'éveil et de la température corporelle (Mahowald et Schenck, 2005; Steriade et Hobson, 1976; Aserinski et Kleitman, 1953) et, enfin, une tuméfaction pénienne ou clitoridienne (Fisher et coll., 1965). Chez l'animal, on note aussi l'apparition d'une activité thêta au niveau des régions hippocampiques et une activation des neurones des bulbes olfactifs (Mahowald et Schenck, 2005). Les événements phasiques se présentent pour leur part de façon intermittente dans la phase de SP et comprennent l'apparition des MOR, d'une activité musculaire au niveau de l'oreille interne (Pessah et Roffwarg, 1972), de mouvements de la langue (Chokroverty, 1980), des clonies du visage et des extrémités, d'une accélération irrégulière des rythmes cardiaque et respiratoire et d'une consommation neuronale accrue de glucose (Maquet et coll., 1990). Enfin, chez l'animal, des potentiels électriques, nommés pointes ponto-géniculo-occipitales, seront observés au niveau des structures tegmentaires pontiques, des corps genouillés latéraux du thalamus et des régions occipitales (Morrison et Bowker, 1975). Vingt-cinq pourcent de la durée totale de sommeil seront alloués au SP. C'est au cours de cette phase de sommeil que le dormeur expérimentera les rêves les plus vifs et dont le contenu onirique sera le plus élaboré et riche en détail (Aserinsky et Kleitman, 1953).

2.2.3. Modifications de l'architecture du sommeil avec l'âge

L'adulte vieillissant subit une modification importante de la qualité et de la quantité de son sommeil. En plus d'une augmentation du nombre d'éveils nocturnes, on note une augmentation du pourcentage de stade I et II et une baisse progressive et drastique de la quantité de SLP (Reynold et coll., 1986; Reynold et coll., 1991; Carrier et al. 1997; Carrier 2001). Bien que l'homme âgé ait moins de SLP comparativement à

la femme, les deux sexes vont avoir une diminution importante de son pourcentage au cours du vieillissement (Massicotte-Marquez et coll., 2008; Frenette et coll., 2007). Par ailleurs, le SP reste relativement bien préservé et on voit peu de changements liés à l'avancement en âge. Par contre, sa distribution au cours de la nuit se modifie avec l'âge (Bliwise, 2005). Ainsi, il n'est plus aussi prédominant en fin de nuit chez l'adulte âgé.

2.3. LA NEUROPHYSIOLOGIE DE L'ÉVEIL ET DU SOMMEIL

2.3.1 Les mécanismes neurophysiologiques de l'éveil

Plusieurs régions organisées en systèmes modulateurs diffus sont impliquées dans l'activation corticale de l'éveil, le SL et le SP (pour une revue : Jones et coll., 2005; Steriade, 2005) (voir Figure 1).

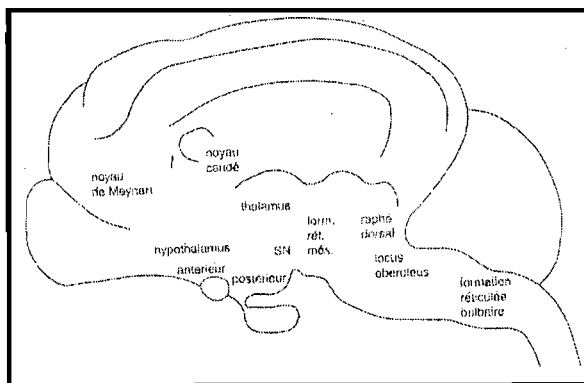


Figure 1 : Représentation schématique des principales structures responsables de la régulation neurophysiologique des divers états de vigilance.

L'état de veille fait intervenir un réseau exécutif de l'éveil, comprenant l'hypothalamus postérieur, le thalamus intralaminaire et le télencéphale basal, et qui subirait des influences modulatrices en provenance du système réticulé activateur

ascendant localisé dans le tronc cérébral. L'éveil découlerait de l'activation neuronale de plusieurs noyaux, dont les noyaux cholinergiques tegmentaires pédonculopontins de la formation réticulée mésencéphalique et du locus subcoeruleus (situé près du locus coeruleus), les noyaux noradrénergiques du locus coeruleus, les noyaux sérotoninergiques du raphé dorsal, en plus de l'excitation des neurones cholinergiques ou à aspartate/glutamate des noyaux magnocellulaires, gigantocellulaires et paramédians de la formation réticulée bulbaire. Ces projections modulatrices excitatrices enverraient par la suite des efférences vers le thalamus, l'hypothalamus, le télencéphale basal et le cortex, de même que vers le cervelet et le tronc cérébral. Ceci favoriserait la désynchronisation prolongée de l'EEG associée à l'éveil et empêcherait l'enclenchement du sommeil. Hormis ces réseaux, le système dopaminergique des noyaux gris centraux, entre autres les neurones de la substance noire et du striatum, serait lui aussi impliqué dans la modulation de l'éveil (Jones, 2005). Son rôle est encore largement méconnu, mais on sait que la libération de la dopamine serait maximale à l'éveil et qu'elle décroîtrait progressivement en SL pour atteindre un niveau minimal en SP (Trulson, 1985). Notons enfin que la lésion ou l'inactivité de l'un de ces systèmes neurochimiques serait compensée par d'autres mécanismes, ce qui limiterait les perturbations de l'activité corticale.

2.3.2 Les mécanismes neurophysiologiques du sommeil lent

L'hypothalamus antérieur, appelé aussi région préoptique, jouerait un rôle clef dans la régulation du cycle éveil-sommeil et le déclenchement de l'endormissement. À l'éveil, le système du raphé dorsal libérerait massivement de la sérotonine au niveau de l'hypothalamus antérieur et, à moindre degré, dans les régions voisines au

télencéphale basal. Cette accumulation permettrait l'initiation du sommeil, car elle aurait pour effet d'exciter les neurones GABAergiques de l'hypothalamus antérieur qui vont, par la suite, inhiber l'activité de l'hypothalamus postérieur et de la formation réticulée sur lesquels ils se projettent. Ainsi, l'activité du réseau de l'éveil serait affaiblie par sa propre inhibition. On noterait également que la sérotonine libérée à l'éveil favoriserait l'inhibition des noyaux cholinergiques du télencéphale basal, atténuant ainsi la désynchronisation corticale. Enfin, des projections descendantes allant de la région préoptique vers le faisceau solitaire du nerf vague participeraient à l'enclenchement du sommeil.

Le maintien du sommeil serait ensuite possible grâce à une activité automatique prenant origine dans les noyaux réticulaires thalamiques et à l'affaiblissement de l'activité bulbaire responsable des réactions sympathiques de l'organisme. Ainsi, une fois que le réseau exécutif de l'éveil serait inhibé, un générateur thalamique se mettrait en route et, tel un pacemaker, donnerait son propre rythme de décharge aux boucles d'activation thalamo-corticale et aux neurones pyramidaux. L'intensification de l'activité réticulaire thalamique GABAergique favoriserait la synchronisation de l'activité corticale et provoquerait l'apparition des fuseaux de sommeil, des complexes K et des ondes lentes delta. De plus, l'activité réticulaire thalamique permettrait de limiter la perception et l'intégration consciente des stimuli et empêcherait les processus cognitifs complexes. Par ailleurs, à mesure que le sommeil s'approfondirait, on observerait aussi une diminution progressive de l'activité noradrénergique du LC, sérotoninergique du raphé dorsal et cholinergique du locus subcoeruleus, des noyaux tegmentaires pédonculopontins et des noyaux tegmentaires

latérodorsaux, ce qui exacerberait la synchronisation corticale. Enfin, pendant le sommeil, la baisse de l'activité bulbaire entraînerait une chute de la température corporelle et un ralentissement du métabolisme de base et de la consommation cérébrale.

2.3.3 Les mécanismes neurophysiologiques du sommeil paradoxal (SP)

Un ensemble interactif de réseaux de neurones dits SP-inhibiteurs (en anglais : *REM-off*) et SP-exciteurs (en anglais : *REM-on*) serait impliqué dans la régulation du SP (voir Figure 2). Ainsi, pendant l'éveil et le SL, le système SP-inhibiteur serait actif ce qui empêcherait le SP d'être enclenché. Or, après une période de SL, le système SP-inhibiteur deviendrait silencieux à la suite de sa propre inhibition, ce qui permettrait l'initiation et le maintien du SP par l'activation du système SP-exciteur.

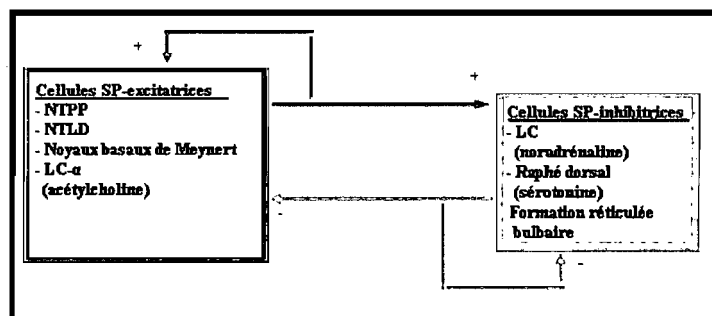


Figure 2 : Représentation schématique des structures régulant le sommeil paradoxal. (adapté de Boeve et coll., 2007).

Plus spécifiquement, le système SP-inhibiteur comprend trois structures importantes.

Les deux premières incluent les neurones noradrénergiques du LC et les neurones

sérotoninergiques du raphé dorsal, tous deux devenus graduellement inactifs en SL à cause de leur propre inhibition à l'éveil. La troisième englobe les projections bulbares qui auront un effet inhibiteur sur les neurones SP-inhibiteurs. Une fois que les neurones du LC et du raphé dorsal sont suffisamment silencieux et que les projections bulbares sont mises en route, les neurones SP-exciteurs parviennent à être assez désinhibés pour que le SP soit enclenché. Ce système SP-exciteur est constitué d'abord des projections corticales excitatrices provenant des systèmes cholinergiques du télencéphale basal (noyaux basaux de Meynert), du locus coeruleus- α , des noyaux tegmentaires pédonculopontins et noyaux tegmentaires latérodorsaux du système réticulaire activateur ascendant. De plus, les neurones du locus subcoeruleus vont se projeter caudalement vers les neurones de la formation réticulée bulbaire qui eux, à leur tour, vont envoyer des efférences descendantes vers les neurones du noyau bulbaire magnocellulaire de la moelle. Ceci a pour effet d'inhiber les motoneurones spinaux et d'entraîner une hypotonie musculaire. Toutefois, ce processus d'inhibition motrice épargne les muscles oculomoteurs et respirateurs. Ainsi, une activation cholinergique d'une boucle neuronale reliant la formation réticulée, les colliculi supérieurs au niveau des couches motrices ainsi que la région paramédiane de la formation réticulée pontique sera responsable de l'apparition de MOR. Enfin, certains phénomènes, tels que les changements des rythmes cardiaque et respiratoire et l'apparition, chez l'animal, de pointes pontogéniculo-occipitales, relèveraient de l'excitation des noyaux tegmentaires pédonculopontins et noyaux tegmentaires latérodorsaux de la formation réticulée. Ces pointes, lorsque regroupées, participent à l'activation du nerf oculomoteur externe

commandant les MOR et à la désynchronisation corticale. Lorsque tous ces systèmes sont normalement enclenchés, le rêve vivace deviendrait lui aussi possible.

Il appert donc que des anomalies dans ces réseaux neuronaux pourraient être mises en cause pour l'apparition du TCSP. L'étude de ses caractéristiques pourrait s'avérer intéressante pour mieux cerner sa pathophysiologie, mais aussi celle des MND qui lui sont associées.

2.4. LA POLYSOMNOGRAPHIE DU TCSP

Seules quelques études ont investigué en laboratoire l'architecture du sommeil de sujets atteints du TCSP et ceci, surtout chez des populations atteintes d'autres maladies concomitantes. Les enregistrements PSG ont révélé que l'architecture du sommeil était relativement bien préservée dans le TCSP, c'est-à-dire que l'alternance des périodes de SL et de SP se faisait dans une cyclicité normale (Schenck et Mahowald, 2002). Cependant, en plus de certaines anomalies touchant spécifiquement les aspects toniques et phasiques du SP, certaines évidences suggèrent également des modifications en SL dans le TCSP.

2.4.1. Les événements toniques en SP dans le TCSP

Avec sa première description en 1986, le groupe de Schenck avait rapporté que le TCSP se caractérisait, sur le plan tonique, par une augmentation d'activité musculo-squelettique en SP (Schenck et Mahowald, 2005, Schenck et coll., 1986). Afin de contrecarrer certains problèmes liés à la détermination des stades de sommeil selon les critères standards de cotation (Rechtschaffen et Kales, 1968), une méthode alternative a été élaborée par le groupe de Montplaisir afin d'identifier le SP en l'absence du critère d'hypotonie

(Lapierre et Montplaisir, 1992). Cette méthode consiste à coter les époques de 20 ou 30 secondes comme étant toniques ou hypotoniques selon qu'il y aurait une augmentation du tonus musculaire sur plus ou moins de 50 % du segment d'enregistrement analysé. Cet outil offre l'avantage de réduire considérablement la baisse du pourcentage de SP et l'augmentation de sa latence qui avaient été observées lors de la description initiale du TCSP (Schenck 1986) et ce, sans influencer sur la cotation des stades des populations contrôles (Lapierre et Montplaisir, 1992). Tout récemment, d'autres méthodes intéressantes ont été proposées afin de pallier certains biais liés à la cotation subjective, laborieuse et coûteuse qu'entraîne la quantification du degré d'hypotonie en SP de la méthode de Lapierre et Montplaisir. Ce sont des méthodes qui font appel à l'utilisation d'algorithmes informatiques appliqués à des portions successives de 3 secondes du tracé EMG en SP (Burns et coll., 2007) ou au calcul par logiciel de l'amplitude du signal EMG pendant tout l'enregistrement et de la durée des événements toniques et phasiques (Mayer et coll., 2008). La méthode de Mayer s'est avérée efficace pour montrer que les patients TCSP avaient des épisodes d'activité tonique de plus longue durée (en secondes) que les sujets contrôles. On notait aussi que cette activité tonique durait plus longtemps chez les patients plus âgés. Enfin, un autre groupe a fait appel à l'analyse continue de l'amplitude et de la durée de l'activité tonique en développant un index d'hypotonie (Ferri et coll., 2008). Fait intéressant, leur groupe de TCSP montrait une activité tonique anormale uniquement lorsqu'il s'agissait d'événements dont la durée variait de 2 à 14 secondes. Pour les événements phasiques (durée de moins de 2 secondes), les patients en avaient en même nombre et ils étaient de même amplitude que ceux des contrôles. En dépit de processus neuronaux responsables de l'activité hypotonique en SP altérés,

ces évidences suggèrent néanmoins que les mécanismes sous-jacents à l'activité musculaire phasique pourraient être préservés dans le TCSP.

2.4.2. Les événements phasiques en SP dans le TCSP

Contrairement aux caractéristiques phasiques du SP des sujets sains, on note dans le TCSP une baisse de la variabilité cardio-respiratoire à la transition entre le SL et le SP (Lafranchi et coll., 2007), de même que celle normalement observée en cours de SP (Lafranchi et coll., 2007; Ferini-Strambi et coll., 1996). De plus, le TCSP s'accompagnerait d'un nombre élevé de mouvements périodiques des jambes en sommeil (Fantini et coll., 2002; Olson et coll., 2000; Schenck et coll., 1993), activité musculaire de brève durée survenant périodiquement à intervalles de quelques dizaines de secondes (ASDA, 1992). Alors que chez les sujets ne souffrant pas de TCSP, les mouvements périodiques en sommeil se présentent de façon préférentielle en début de nuit et sont très rares en SP en raison de l'hypotonie musculaire (Sforza et Huba-Rubio, 2005), ils apparaîtraient chez les patients TCSP tant en SL qu'en SP (Fantini et coll., 2002). Toutefois, en comparant des patients TCSP idiopathique et des patients ayant le syndrome des jambes sans repos à des sujets contrôles, il a été démontré que les mouvements dans le TCSP étaient anormalement élevés uniquement en SP, surtout lors des premiers cycles de sommeil (Manconi et coll., 2007).

Tout récemment, certains chercheurs ont voulu voir si la nature des comportements manifestés en SP différait selon qu'ils apparaissent simultanément ou non avec des MOR (Frauscher et coll., 2008). Ils ont comparé les enregistrements vidéos d'une nuit en laboratoire de patients ayant un TCSP et ils ont montré que les agissements

nocturnes en SP qui survenaient conjointement avec l'activité oculaire étaient plus fréquents et plus élaborés qu'en l'absence de MOR. Par ailleurs, la comparaison des MOR de patients TCSP et narcoleptiques à des sujets sains a permis de montrer que leur densité dans le TCSP était la même que chez les contrôles (Dauvilliers et coll., 2007). La narcolepsie est une hypersomnie dont la pathophysiologie est encore méconnue (pour une revue, voir Dauvilliers et coll., 2003) qui, en plus d'une somnolence diurne excessive et des anomalies du SP, entraîne un TCSP dans près de 20 % des cas (Schenck et coll., 1992; Mayer et coll., 2002).

2.4.3. Les caractéristiques du SL profond (SLP) dans le TCSP

Comparativement aux données normatives disponibles, certaines évidences suggèrent la présence d'un pourcentage élevé de SLP dans le TCSP (Oksenberg et coll., 2002; Olson et coll., 2000; Schenck et coll., 1997a; Schenck et coll., 1993). Ceci découle toutefois d'études faites auprès de populations non idiopathiques. Néanmoins et compte tenu du fait qu'il ait été démontré à multiples reprises que le SLP était grandement diminué au cours du processus normal de vieillissement (Carrier 2001; Carrier et al. 1997; Reynold et coll., 1991; Reynold et coll., 1986), ce phénomène suggère un processus pathologique également actif en SL dans le TCSP. Bien peu d'études ont eu pour objet l'évaluation spécifique du SL auprès de populations idiopathiques. L'une d'entre elles a comparé ses patients à des sujets sains appariés pour l'âge uniquement (Ferrini-Strambi et coll., 2003) alors que trois autres ont comparé les patients à des contrôles appariés pour l'âge et le sexe (Fantini et coll., 2003; Iranzo et coll., 2004; Sforza et coll., 1997). En dépit d'un pourcentage de SLP qualitativement élevé, les données obtenues par ces études n'ont pas confirmé l'augmentation du SLP décrite chez les populations non idiopathiques. Notons

cependant que ces études portaient sur des groupes restreints de sujets, ce qui pourrait avoir empêché l'atteinte d'une puissance statistique suffisante pour faire ressortir ce phénomène très sensible aux variances interindividuelles (Tucker et coll., 2007). On sait par ailleurs que peu importe l'âge, les hommes et les femmes ne présentent pas des quantités équivalentes de SLP (Carrier et coll., 2001; Mourtazaev et coll., 1995; Reynolds et coll., 1991; Dijk et coll., 1989). Il serait intéressant d'étudier de façon plus approfondie ce stade dans le TCSP, en prenant en considérant la différence sexuelle au sein des groupes. Du coup, ceci pourrait fournir des pistes de réflexion intéressantes pour mieux cerner la pathophysiologie de cette maladie, car les circuits neuronaux recrutés en SL diffèrent de ceux de l'éveil et du SP.

2.5. ANALYSE QUANTIFIÉE DE L'EEG DANS LE TCSP

Une méthode d'investigation de la dynamique de l'EEG, nommément l'analyse quantifiée de l'EEG (qEEG), a été élaborée afin de saisir les modifications subtiles de l'activité corticale et d'en fournir une distribution topographique, ce qui ne peut être obtenu lors de l'analyse visuelle standard (Nuwer, 1988). Cette technique repose sur le calcul des composantes fréquentielles du signal EEG en termes de puissance (microvolts carrés : μV^2) et de leur décours temporel (Niedermeyer et coll., 1998). Elle a été largement appliquée à l'étude de diverses pathologies, incluant l'épilepsie, les traumatismes crâniens et les MND.

2.5.1 L'EEG à l'éveil dans le TCSP idiopathique et les MND

À notre connaissance, seule une étude effectuée dans notre laboratoire a eu recours à l'analyse qEEG pour l'étude du TCSP de type idiopathique. Cette étude a montré que le

TCSP idiopathique s'accompagnait de modifications de l'activation corticale à l'éveil qui ressemblaient à ce que l'on pouvait observer dans certaines MND (Fantini et coll., 2003). Plus spécifiquement, on notait un ralentissement de l'activité EEG caractérisé par une augmentation de la puissance spectrale de la bande de fréquences lentes thêta et par la diminution de la bande de fréquences rapides bêta 2, ainsi que par un ratio de ralentissement thêta/bêta supérieur à celui des contrôles. Ces changements touchaient de façon plus importante les régions frontales, temporales et occipitales. Ceci avait déjà été montré chez près du tiers des patients ayant la maladie de Parkinson lors d'études antérieures remontant aux années soixante, et cela qu'il y ait présence de démence ou non (Sirakov, 1963; Yeager, 1966). D'autres, en excluant les sujets déments, ont montré une plus grande activité thêta dans les régions temporo-occipitale (Soikkeli et coll., 1991) et un ralentissement frontal (Primavera et coll., 1992) dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, comparativement aux sujets contrôles, le ralentissement observé dans le TCSP idiopathique se manifestait à l'éveil également par une diminution du rythme EEG de fréquence alpha dominant pour la région occipitale, appelé fréquence dominante occipitale. Ceci ressemblait fortement à ce que les équipes de Soikkeli (1991) et Primavera (1992) avaient rapporté antérieurement chez des sujets non déments ayant la maladie de Parkinson.

Très peu de recherches ont porté sur l'investigation de l'activation corticale à l'éveil de patients atteints de la maladie de Parkinson, avec ou sans TCSP concomitant. Gagnon et ses collaborateurs (2004) ont montré un ralentissement à l'éveil touchant exclusivement les patients ayant aussi un TCSP. De fait, on notait une augmentation de la fréquence lente thêta, hausse particulièrement importante pour les régions pariétales et occipitales

comparativement aux aires temporales et frontales où l'effet était moindre. De façon similaire à ce qui était observé par les équipes de Sirakov (1963) et Soikkeli (1991) dans la maladie de Parkinson, la fréquence dominante occipitale était ralentie, mais uniquement chez ceux présentant aussi un TCSP.

Les quelques études qui ont appliqué l'analyse qEEG à l'investigation de l'activité corticale dans la démence à corps de Lewy ont, elles aussi, montré un ralentissement cérébral. Ce dernier s'observait par une diminution de la fréquence dominante occipitale pour laquelle on notait un rythme alpha de valeur inférieure à la norme (Briel et coll., 1999). De plus, on notait des anomalies dans les autres bandes de fréquence lente, soit les rythmes delta et thêta. Certains ont par ailleurs montré que le ralentissement cortical consistait plutôt en une hausse exclusive de l'activité thêta (Barber et coll., 2000) alors que d'autres montraient des anomalies dans le rythme delta qu'ils associaient à la fluctuation de la cognition décrite dans cette MND souvent liée à un TCSP (Calzetti et coll., 2002).

Une recension récente de la littérature n'a pas permis de trouver d'études s'étant intéressées à l'investigation de l'activité corticale à l'éveil avec l'analyse qEEG des gens atteints de l'atrophie multisystémique.

En somme, le TCSP et les MND se caractérisent sur le plan EEG par un ralentissement à l'éveil se traduisant par un déplacement du rythme dominant de l'EEG vers des fréquences plus lentes, par la présence d'une augmentation de l'activité lente thêta et delta et d'une diminution de l'activité rapide bêta. Ces

changements semblent similaires d'un trouble à l'autre et peu spécifiques alors même que la pathophysiologie de ces troubles varie. Toutefois, il s'agit d'une méthode valable pour l'étude des processus neurodégénératifs puisqu'il a été démontré que le degré de ralentissement de l'EEG était corrélé à la sévérité de l'atteinte cognitive. D'ailleurs, son rôle potentiel comme marqueur des MND a récemment été montré, ceci par la démonstration de son apport au diagnostic des MND de patients suivis pendant deux ans, surtout lors des stades initiaux de la maladie d'Alzheimer ou de la démence à corps de Lewy (Bonanni et coll., 2008).

2.5.2. L'EEG en sommeil dans le TCSP

La recherche de modifications de l'activation corticale en sommeil s'est faite plutôt rare, autant dans le TCSP idiopathique que dans les MND. Uniquement l'analyse qEEG du SP a été faite et ce, dans le TCSP, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la paralysie supranucléaire progressive. Dans le TCSP, les données ont révélé des anomalies rythmiques s'exprimant par une diminution de la fréquence rapide bêta 2 dans toutes les régions étudiées (Fantini et coll., 2003). Les auteurs ont attribué ce changement à un ralentissement cortical puisque des anomalies similaires avaient été observées dans la maladie d'Alzheimer (Petit et coll., 1993; 1992). Par contre, aucune altérations du rythme EEG n'était notée dans la paralysie supranucléaire progressive (Montplaisir et coll., 1997). Quant à l'investigation des MND de type synucléinopathie, seule l'étude de Gagnon (2004) portant sur des populations ayant la maladie de Parkinson avec ou sans TCSP associé s'y est intéressée, sans que cela permette de distinguer les groupes à l'aide de cette méthode.

Aucune étude jusqu'à ce jour ne s'est penchée sur l'étude de l'activation corticale en SP avec l'analyse qEEG dans la démence à corps de Lewy ni dans l'atrophie multisystème.

L'analyse de la composition spectrale du rythme EEG en SP semble avoir montré son utilité spécifiquement pour supporter le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer pour laquelle on note un ralentissement de l'activité corticale à la suite de la déplétion des neurones cholinergique dans cette maladie (Petit et coll., 1993; 1992). Puisque l'activité corticale en SP résulte largement de l'excitation des systèmes cholinergiques (Jones et coll., 2005) et que ce système semble peu touché dans les MND de type synucléinopathie, l'analyse qEEG offre peu d'avantages pour l'étude du TCSP en tant que précurseur de ces maladies.

2.6. PATHOPHYSIOLOGIE DU TCSP

La pathophysiologie du TCSP reste encore à déterminer. Considérant la neurophysiologie des mécanismes de régulation de l'éveil et du SP ainsi que les perturbations qui sont rencontrées dans le TCSP, certains ont postulé qu'un dysfonctionnement de divers systèmes neuronaux pourrait être impliqué dans sa pathophysiologie. L'atteinte du système cholinergique de la formation réticulée ascendante (noyaux tegmentaires pédonculopontins et noyaux tegmentaires latérodorsaux) (Jouvet et Delorme, 1965; Hendricks et coll., 1982; Uchiyama et coll., 1995; Schenck et coll., 1997b; Lai et coll., 2002), du système noradrénergique du locus coeruleus/subcoeruleus et du système sérotoninergique du raphé dorsal (Uchiyama et coll., 1995; Schenck et coll., 1997b;

Turner et coll., 2000), de même que la contribution d'un dysfonctionnement dopaminergique du système nigrostrié (Gilman et coll., 2003; Eisensehr et coll., 2003; Albin et coll., 2000; Rye et coll., 1999; Rye et coll., 1997) ont tous été envisagés. Ces structures ont une influence autant caudale, vers les neurones moteurs du bulbe rachidien et de la moelle épinière, que rostrale, pour l'activation du cortex. L'équipe de Boeve de la Clinique Mayo a effectué un travail colossal dernièrement afin de tenter d'élaborer un nouveau modèle de la pathophysiologie du TCSP à partir des travaux effectués à la fois chez le chat, la souris et l'humain, mais ce, strictement sur le plan moteur afin d'expliquer la perte de l'hypotonie musculaire (2007). Ce modèle est encore préliminaire puisqu'il ne permet pas d'expliquer le lien entre le TCSP et les MND auxquelles il est associé ni les perturbations des diverses sphères qui seront présentées un peu plus loin dans cette thèse.

2.7. TCSP ET IMAGERIE CÉRÉBRALE

L'apport de l'imagerie cérébrale à l'étude du TCSP a permis d'identifier certaines anomalies structurales et fonctionnelles dans la maladie. Bien que les investigations neuroanatomiques soient très limitées et que les résultats paraissent normaux dans le TCSP idiopathique (Olson et coll., 2000), certains cas isolés ont récemment été décrits et suggèrent la présence de lésions. Chez ces patients, les régions pontiques (Xi et Luning, 2008; Provini et coll., 2004; Zambelis et coll., 2002; Kimura et coll., 2000) et pontomésencéphaliques (Culebras et Moore, 1989) seraient parsemées de lacunes, petites cavités de nature vasculaire dans le tissu nerveux.

Par ailleurs, les études en imagerie fonctionnelle semblent apporter une meilleure contribution à l'investigation du TCSP. La tomographie par émission monophotonique

(TEMP) (en anglais : *single-photon emission computed tomography (SPECT)*) a permis de mettre en évidence une hypoperfusion bilatérale des régions frontales et temporales, en plus d'une hyperperfusion bilatérale du putamen et de la partie antérieure du pont chez les patients TCSP idiopathique, sans autre signe d'atteintes morphologiques (Mazza et coll., 2006). Les mesures du débit sanguin dans le putamen corrélaient positivement avec la sévérité du TCSP telle que mesurée par le pourcentage d'hypotonie musculaire. Ces changements dans le débit sanguin régional étaient similaires à ce que certains ont noté dans les premiers stades de la maladie de Parkinson (Firbank et coll., 2005; Imon et coll., 1999) et de la démence à corps de Lewy (Duda, 2004). En raison des liens étroits entre le TCSP et la maladie de Parkinson, d'autres se sont intéressés spécifiquement à la transmission dopaminergique striatale dans le TCSP à l'aide de la tomographie par émission de positons (TEP). Ces auteurs ont rapporté une diminution des transporteurs présynaptiques (Eisensehr et coll., 2000) ainsi que du degré d'innervation entre la substance noire et le striatum (Albin et coll., 2000), ces deux mesures corrélant négativement avec le niveau d'hypotonie musculaire en SP. Par ailleurs, l'examen en TEP de participants manifestant ou non des comportements anormaux en sommeil, mais n'ayant pas eu une confirmation PSG de la présence d'un TCSP, a montré aussi des anomalies dans la perfusion corticale (Caselli et coll., 2006). Ainsi, on notait une baisse du taux de métabolisation cérébrale du glucose dans les régions pariétales et temporales, de même qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur et postérieur. Sans être associées à une diminution du rendement cognitif chez les sujets étudiés, ces anomalies fonctionnelles étaient similaires à celles rencontrées dans la démence à corps de Lewy, mais aussi dans la maladie d'Alzheimer. Récemment, une étude s'est également penchée sur la possible implication d'anomalies de la substance noire dans le TCSP. Dans cette étude, cinq sujets

avec un TCSP idiopathique ont été soumis à un examen neurologique, à un TEMP et à une sonographie Doppler transcrânienne (ou écho-doppler transcrânien couleur) (Unger et coll., 2008). Cette dernière technique est une forme d'échographie qui permet de détecter des lésions dans les tissus qui vont alors apparaître hyperbrillantes par rapport à l'image de fond obtenue sur l'écran, ce que l'on nomme l'hyperéchogénicité. Chez les patients soupçonnés d'être à risque d'évoluer vers la maladie de Parkinson, la sonographie Doppler transcrânienne a permis de montrer des zones d'hyperéchogénités au niveau de la substance noire et ce, avant même que la symptomatologie motrice puisse être détectée cliniquement (Behnke et coll., 2003). Les résultats obtenus par Unger (2008) dans le TCSP se sont toutefois révélés mitigés. De fait, uniquement 2 de leurs 5 patients avaient des anomalies à la substance noire droite. Au TEMP, seulement l'un de ces deux patients avait des anomalies dans la perfusion cérébrale alors que les trois autres qui paraissaient normaux à la sonographie Doppler ont montré un dysfonctionnement lors de la transmission dopaminergique.

Ainsi, malgré l'absence d'atteinte morphologique évidente, l'imagerie cérébrale fonctionnelle montre son utilité pour l'investigation du fonctionnement cérébral dans le TCSP.

2.8 TCSP ET FONCTIONNEMENT SENSORIEL

Les MND ont habituellement un début insidieux, mais certains indices isolés peuvent être observés dans les stades précoces (Postuma et coll., 2007). L'un d'eux consiste en l'atteinte des systèmes sensoriels comme la vision et l'odorat dans la maladie de Parkinson (Katzenschlager et Lees, 2004; Ponsen et coll., 2004; Mosimann et coll.,

2004; Diederich et coll., 2001; Muller et coll., 1997; Buttner et coll., 1995), dans la démence à corps de Lewy (McShane et coll., 2001) et dans l'atrophie multisystémique (Abele et coll., 2003). Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant le fonctionnement sensoriel des patients atteints du TCSP. Certains ont rapporté des dysfonctions à la discrimination des odeurs (Unger et coll., 2008; Fantini et coll., 2005b) et du spectre de couleurs dans le TCSP idiopathique (Fantini et coll., 2006; Stiasny-Kolster et coll., 2005) qui ressemblaient à celles rencontrées dans les MND de type synucléinopathie. Notons que dans la maladie de Parkinson tout particulièrement, les déficits olfactifs seraient associés à une dégénérescence neuronale au niveau des noyaux olfactifs du bulbe rachidien dont la déplétion précéderait celle de la substance noire (Braak et coll., 2003, 2004) alors que les anomalies de la perception des couleurs sont encore mal comprises (Vesela et coll., 2001). Toutefois, les résultats obtenus dans le TCSP idiopathique nécessitent une étude plus systématique puisque les données rapportées par Fantini (2005b; 2006) étaient préliminaires lorsque nous avons publié nos travaux de thèse et ceux d'Unger (2008) et de Stiasny-Kolster (2005) provenaient de l'investigation d'un groupe restreint de patients, soit seulement 4 et 6 respectivement. Ainsi, une étude plus approfondie des fonctions sensorielles permettrait de vérifier si les anomalies perceptives sont des marqueurs précoces de la survenue d'une détérioration neurodégénérative dans le TCSP.

2.9. TCSP, SYNUCLÉINOPATHIES ET NEUROPSYCHOLOGIE

Les MND qui sont souvent liées à la présence d'un TCSP entraînent une détérioration du fonctionnement cognitif chez nombre de patients. Chez des sujets non déments atteints de

la maladie de Parkinson, ce sont particulièrement les fonctions sous-tendues par les lobes frontaux, dites exécutives, qui sont principalement perturbées (Emre, 2003; Green et coll., 2002, Fournet et coll., 1996; Dubois et coll., 1991). Ainsi, on noterait une diminution du rendement à l'exécution de tâche faisant appel aux habiletés telles la planification, l'élaboration et la résolution de problèmes, de même que celles nécessitant de la flexibilité cognitive, ou encore de la mémoire de travail. Certains ont également observé des limites dans la capacité de récupération libre de l'information en mémoire épisodique (Emre, 2003; Helkala et coll., 1988), ce qui est compatible avec un dysfonctionnement de type frontal, ainsi que dans les habiletés visuo-perceptuelles et visuospatiales (Emre, 2003; Levin, 1991). Cependant, ces anomalies cognitives demeurent légères et n'ont que peu d'impact sur le fonctionnement quotidien des patients. Bien que la presque totalité des patients ayant la maladie de Parkinson présentera éventuellement les difficultés ci-haut mentionnées, 40 % finiront par remplir les critères diagnostiques de démence (Cummings, 1988). Dans ces cas, les atteintes seront les mêmes que dans la maladie de Parkinson sans démence, mais leur sévérité et leur impact sur la vie quotidienne seront plus importants (Girotti et coll., 1988). Fait intéressant, il semble aussi que, chez les patients non déments ayant la maladie de Parkinson, ceux qui présentent les atteintes cognitives dans les sphères ci-haut mentionnées ont aussi un TCSP (Vendette et coll., 2007). Ceux qui ne souffrent pas du TCSP auraient des performances similaires à celles des sujets sains. Par ailleurs, puisque les patients atteints de la maladie de Parkinson ont souvent des hallucinations visuelles, une étude s'est intéressée au profil cognitif de ces patients non déments, qu'ils aient un TCSP ou non, et des hallucinations visuelles ou non (Meral et coll., 2007). L'étude comparait les performances cognitives de quatre groupes (avec TCSP + hallucinations; avec TCSP + sans hallucination; sans TCSP + hallucinations; sans TCSP + sans hallucination) et tous

avaient un fonctionnement cognitif global, attentionnel, exécutif, mnésique ou visuospatial similaire. Dans cette étude, il aurait été intéressant d'inclure un groupe contrôle afin de vérifier si les patients qui ont aussi un TCSP ont une performance différente de ceux sans TCSP, comme l'a montré Vendette (2007). De plus, l'identification du niveau de scolarité et des répercussions cliniques et fonctionnelles des scores neuropsychologiques aurait été pertinente, ces indices étant déterminants pour mieux préciser le profil cognitif.

Par ailleurs, les déficits qui ont été rapportés de façon la plus constante dans la démence à corps de Lewy intéressent principalement les fonctions visuospatiales et constructives (Simard et coll., 2000; Mori et coll., 2000), de même qu'exécutives, attentionnelles et l'organisation perceptuelle, la mémoire non verbale et la fluidité verbale (Ferman et coll., 1999). Par ailleurs, on note une fluctuation importante du niveau de vigilance perturbant le fonctionnement au quotidien. Considérant le fait que la présence d'un TCSP favorise un diagnostic probable de démence à corps de Lewy (McKeith et coll., 2005), il aurait été judicieux de vérifier si le fonctionnement cognitif diffère entre ceux ayant le trouble du sommeil ou non.

Enfin, comme dans la maladie de Parkinson, une légère atteinte frontale caractérise le profil neuropsychologique des patients atteints de l'atrophie multisystémique (Robbins et coll., 1992). Précisément, des limites sur le plan de la mémoire visuospatiale, du contrôle mental et de la planification sont au nombre des anomalies notées dans cette MND.

À ce jour, les rares études qui ont investigué le profil cognitif dans le TCSP ont mis en évidence des atteintes qui ressemblent à plusieurs égards à celles rencontrées dans la

maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Jusqu'à présent, seules deux études se sont intéressées à l'investigation du fonctionnement cognitif des patients TCSP sans MND associée (Terzaghi et coll., 2007; Ferini-Stambi et coll., 2003). L'étude de Ferini-Stambi (2003) a été la première à suggérer que les perturbations dans les sphères visuo-constructive, visuospatiale et pour le rappel différé de l'information en modalité visuospatiale observées chez leurs patients puissent être le reflet d'une atteinte précoce de type neurodégénératif. D'autres ont également montré des déficits au niveau des habiletés visuospatiales (Terzaghi et coll., 2007), sans pouvoir corroborer l'atteinte visuo-constructive ni les déficits en mémoire visuospatiale rapportés par le groupe de Ferini-Stambi. Ils ont plutôt noté des anomalies en mémoire épisodique verbale (apprentissage d'histoires et de listes de mots), de même que dans les sphères attentionnelles et exécutives. Étant donné que ce ne sont pas tous les patients qui semblaient atteints dans l'étude de Ferini-Stambi (2003), il serait intéressant de pousser plus loin l'investigation du TCSP et de regarder la relation entre la performance aux tâches neuropsychologiques et le ralentissement de l'EEG mis en évidence par Fantini en 2003.

2.10. TCSP ET POTENTIELS ÉVOQUÉS COGNITIFS

Le fonctionnement des processus cognitifs peut aussi être étudié à l'aide d'une technique appelée l'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs (en anglais : *evoked potentials* ou *event-related potentials*). Elle permet d'enregistrer les paramètres psychophysiologiques des ondes cérébrales évoquées précocement lors d'un traitement de l'information donnée (Pritchard, 1981). Récemment, puisqu'on avait suggéré la présence de limites attentionnelles dans la maladie, cette technique a été appliquée à l'étude du TCSP idiopathique (Raggi et coll., 2007). Quatre ondes sont reconnues pour jouer un rôle dans les

processus attentionnels (Pritchard, 1981). On associe le filtrage et le triage de l'information à la N100 (ou N1) et à la P200 (ou P2), reflet de la mobilisation attentionnelle dans la tâche et de la mémoire de travail respectivement. La N200 (ou N2) serait un indice du niveau de concentration et de vigilance alors que la réaction d'orientation et de prise de décision serait associée à la P300 (ou P3). En utilisant un paradigme standard Oddball où les sujets doivent détecter des stimuli auditifs rares parmi des stimuli répétitifs, on a pu démontrer certaines anomalies dans les démences (Goodin et Aminoff, 1986; 1987). Ainsi, dans la maladie d'Alzheimer, on note une augmentation de la latence pour l'apparition des ondes P300, suggérant une atteinte dans la capacité à effectuer une tâche donnée. Les démences de type parkinsonien s'accompagneraient plutôt d'anomalies pour les ondes N100, P200 et P300, ce qui suggère des limites dans la mobilisation de l'attention, la mémoire de travail et l'aptitude à la tâche. Or, dans le TCSP idiopathique, cette méthode n'a pas réussi à montrer d'anomalies au niveau des processus attentionnels, tels que mesurés par la latence et l'amplitude des ondes évoquées (Raggi et coll., 2007). Seule une prolongation de l'intervalle entre l'apparition de la N100 et de la P200 a été observée chez les TCSP, suggérant une légère atteinte sur le plan des processus précoces du traitement attentionnel.

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Le TCSP est un trouble du sommeil qui survient fréquemment en concomitance avec une MND de type synucléinopathie. Dans ce cas, il survient avant l'apparition de la symptomatologie motrice chez nombre d'individus atteints. Pour cette raison, plusieurs ont postulé l'hypothèse selon laquelle le TCSP représenterait un prodrome des MND de type synucléinopathie. Les recherches des dernières années ont tenté d'identifier des signes discrets pouvant servir de marqueurs de neurodégénération chez les sujets vulnérables. Plusieurs anomalies ont été notées récemment, entre autres sur le plan de la neuroimagerie anatomique et fonctionnelle, du fonctionnement autonome sympathique, mais également au niveau du fonctionnement électrophysiologique, sensori-moteur, cognitif et psychophysiologique. Ce projet de thèse s'inscrit dans cette lignée et cherchait à détecter de tels marqueurs dans trois domaines distincts : l'analyse qEEG, le fonctionnement sensoriel et moteur et le fonctionnement cognitif. Nous avons ainsi réalisé trois études afin d'étudier les caractéristiques de l'architecture du sommeil, de l'EEG quantifié dans différentes régions corticales, tant à l'éveil qu'en SL, et les particularités liées au fonctionnement sensori-moteur et neuropsychologique de sujets TCSP idiopathique. Nos patients étaient comparés à des sujets sains appariés pour l'âge, le sexe et le niveau de scolarité.

La première étude avait pour objectif de déterminer les caractéristiques des paramètres de sommeil et des composantes spectrales de l'activité EEG en SL d'une population de sujets TCSP idiopathique comparativement à des sujets sains. L'analyse des paramètres de sommeil et de la puissance spectrale de l'EEG en SL a été effectuée sur une nuit d'enregistrement en laboratoire. Nous avons prévu retrouver des anomalies dans le TCSP, surtout une augmentation du SLP et de l'activité à ondes lentes delta (0.75-4.0 Hz) qui lui sont fortement associées, ceci pour toutes les régions corticales étudiées. Nous pensons

que ceci pourrait refléter un ralentissement de l'activité corticale similaire à celui déjà mis en évidence à l'éveil et en SP, car les circuits neuronaux responsables de l'activation corticale en sommeil seraient atteints dans le TCSP.

La seconde étude avait pour objectif d'identifier les différences dans le fonctionnement sensori-moteur de nos patients TCSP idiopathique par rapport à celui de sujets sains grâce à des épreuves objectives de discrimination visuelle et olfactive, et motrice relevant de l'intégrité du tronc cérébral et des régions sous-cortico-frontales. Nous pensions d'abord qu'à l'évaluation neurologique, les individus atteints du TCSP obtiendraient des scores inférieurs dans les épreuves de discrimination des couleurs et des odeurs. Également, il était attendu qu'ils seraient ralentis aux épreuves mesurant la vitesse motrice. Par ailleurs, nous posions l'hypothèse que les individus les plus ralentis manifesteraient les déficits les plus importants lors de la reconnaissance des spectres visuel et olfactif.

Enfin, la troisième étude visait à étudier à nouveau l'activation corticale à l'éveil avec une nouvelle cohorte de sujets avec TCSP et de la mettre en relation au fonctionnement cognitif, tel qu'évalué par l'entremise d'une batterie neuropsychologique utilisée couramment en clinique. Tous les participants devaient avoir un enregistrement d'une nuit de sommeil, un enregistrement de l'EEG d'éveil le matin suivi d'une évaluation neuropsychologique. Nous avons envisagé de confirmer le ralentissement de l'activité EEG à l'éveil connu dans le TCSP. Ceci se manifesterait par une augmentation de la bande de fréquence lente thêta (4.0-8.0 Hz) et une diminution de la bande de fréquence rapide bêta2 (24.0-32.0 Hz). De plus, nous nous attendions à ce que ce ralentissement, surtout

marqué pour les régions frontales et pariéto-occipitales, soit relié à une performance moins bonne dans les épreuves neuropsychologiques mesurant les fonctions sous-tendues par ces régions. Chez nos patients TCSP, des perturbations concernant les fonctions sous-cortico-frontales et relevant des sphères visuo-constructives, perceptivo-visuelles et exécutives étaient ainsi attendues.

4. MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

4.1 PREMIER ARTICLE

MODIFICATIONS OF NREM SLEEP EEG POWER IN IDIOPATHIC REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

**Jessica Massicotte-Marquez, BSc,^{1,3} Julie Carrier, PhD,^{1,3} Anne Décary, PhD,^{1,2}
Annie Mathieu, MSc,^{1,2} Mélanie Vendette,^{1,3} Dominique Petit, PhD,^{1,2} and
Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC^{1,2}**

¹Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal, Canada

²Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Canada

³Département de Psychologie, Université de Montréal, Canada

Article publié dans : *Annals of Neurology* (2005) 57, 277-282.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Jessica Massicotte-Marquez : Élaboration du protocole, recrutement des participants, évaluation des participants, analyse des données, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit.

Julie Carrier : Élaboration du protocole, participation à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Anne Décary : Élaboration du protocole, participation à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Annie Mathieu : Participation à l'analyse des résultats et à l'interprétation des résultats, soutien à la rédaction du manuscrit.

Mélanie Vendette : Participation au recrutement et l'évaluation des participants et analyse des données.

Dominique Petit : Soutien à l'interprétation des résultats, correction du manuscrit et aide à la révision de l'article.

Jacques Montplaisir : Chercheur principal de ce programme de recherche.

ABSTRACT

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is characterized by the loss of normal muscle atonia during REM sleep, leading to an increase of phasic muscle activity and complex motor behaviors during the night. There is some evidence that RBD patients have more of slow-wave sleep (SWS) than healthy elderly subjects. No study has looked at quantitative electroencephalogram analysis during non-REM sleep in either primary or secondary RBD. The aim of this study was to assess the increase of SWS and to analyze different electroencephalographic frequency ranges during non-REM sleep in 28 idiopathic RBD patients compared with 28 age- and sex-matched healthy volunteers. Idiopathic RBD patients spent more time in SWS (men: 1.4%; women: 5.9%) than control subjects (men: 0.4%; women: 0.6%; $p = 0.004$). Spectral analyses demonstrated that idiopathic RBD patients had increased all-night delta power in comparison with control subjects ($p = 0.002$). This study shows an increase of SWS and power in the delta band during non-REM sleep in idiopathic RBD patients compared with control subjects. Results are discussed about the possible nigrostriatal dopaminergic impairment in RBD patients and the association between RBD and neurodegenerative disorders.

INTRODUCTION

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia in which patients manifest undesirable and often violent behaviors during REM sleep.[1] These behavioral manifestations result from the disappearance of the paralysis that generally accompanies REM sleep, and they are associated with dream mentations.[2] RBD occurs preferentially in people older than 50 years, especially in men (men/women ratio, 7:1). The prevalence of RBD in the general population is estimated to be approximately 0.5%.[3][4]

RBD may appear as an isolated condition called idiopathic RBD.[4][5] However, RBD often is seen in association with several neurodegenerative disorders, especially synucleinopathies, such as Parkinson's disease,[3][6-12] multiple systems atrophy,[3][10][13][14] and dementia with Lewy bodies.[15-17] Only a few studies have assessed sleep architecture in patients with RBD. In general, sleep is reported as relatively well preserved in patients with this condition,[5] except for increased muscle tone in REM sleep (loss of REM sleep atonia).[18] Several investigators have noted, however, that patients with either idiopathic RBD or RBD associated with other medical conditions had a greater amount of slow-wave sleep (SWS) than healthy volunteers.[3][4][19-21] To our knowledge, no one has performed a study using quantitative electroencephalographic (EEG) analysis during non-REM (NREM) sleep in idiopathic RBD patients.

The aim of this study was to examine sleep architecture modifications, especially SWS, and to perform quantitative analysis of the EEG during NREM sleep in

idiopathic RBD patients and healthy volunteers matched for age and sex. This study also reviews EEG components across the various sleep cycles in RBD patients and healthy volunteers.

MATERIALS AND METHODS

Subjects.

Twenty-eight patients (21 men and 7 women; mean age, 66.6 ± 7.0 years; range, 52-77 years) with idiopathic RBD and 28 age- and sex-matched healthy volunteers (21 men and 7 women; mean age, 66.3 ± 6.9 years; range, 51-81 years) completed the study. Subjects included in the idiopathic RBD group had to fulfill the standard clinical criteria for RBD.[2] In addition, they had to fulfill the polysomnographic (PSG) diagnostic criteria for RBD; for example, excessive phasic or tonic electromyographic (EMG) activity during REM sleep defined as tonic chin EMG activity for more than 20% of the total REM sleep episode.[18] All patients and control subjects were free of any medication known to influence sleep architecture, EEG, or motor activity for at least 1 week before the PSG evaluation. None of the subjects reported a history of other sleep disorders or had a current diagnosis of a psychiatric condition according to the Diagnostic and Statistical Manual IV criteria.[22] Subjects were excluded from the study if they had a history of head trauma, seizure, encephalopathy of all causes, cerebrovascular disease, or conditions known to be associated with RBD, such as dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease, or that may influence sleep or EEG spectral analysis. All subjects were instructed to abstain from alcohol and caffeine the day before PSG recordings.

Polysomnographic recordings and scoring.

Subjects were recorded in the sleep laboratory for one night, from 10:30 PM to 7:00 AM. Central (C3 and C4) and occipital (O1 and O2) EEG leads in reference to linked ears, left and right electro-oculograms, and chin EMG were recorded. A nasal/oral thermistor, thoracic and abdominal movements, and oximetry were used to screen for sleep apnea syndrome. Subjects with an apnea index greater than 10 or a respiratory event index (apneas and hypopneas) greater than 20 were excluded from the study. A Grass polygraph Model 15A54 amplifier system (amplifier gain, 7.5 μ V/mm; bandpass, 0.3-100Hz, RI) was used, and signals were digitized at a sampling rate of 256Hz using a commercial software product (Harmonie; Stellate System, Montreal, Quebec, Canada). The PSG was visually scored on computer screens (LUNA; Stellate System) according to the standard method but using 20-second epochs.[23] Because RBD is characterized by the loss of REM sleep muscle atonia, REM sleep was scored without the EMG criterion according to a method described elsewhere.[18] The same method was used to score REM sleep in the control subjects. The following PSG parameters were computed: sleep latency (time from light off to the first occurrence of three successive epochs of stage 1 or one epoch of any other sleep stage); REM sleep latency; total sleep time; sleep efficiency (total sleep time/total sleep period \times 100); minutes of stage 1, stage 2, and of SWS (stages 3 and 4) and REM sleep. Microarousals were scored on the C3/A2 lead, using the American Sleep Disorder Association criteria,[2] and the microarousal index (number of microarousals per hour of sleep) was determined.

Quantitative EEG:

To quantify the dynamics of the NREM sleep EEG over the course of the entire night, we performed power spectral analyses for the entire NREM sleep period (stages 2, 3, and 4) and for the first three NREM cycles. Absolute power spectral analysis was performed on the C3/A2 derivation with a commercial software package (Harmonie 5.4; Stellate System) that computes fast Fourier transforms on 4-second epochs with a cosine window tapering. This yielded a spectral resolution of 0.25Hz. Artefacts were automatically (58 to 62Hz band reject)[24] and visually detected, and analyses were performed on artifact-free epochs. Epochs containing artifacts were regarded as missing data to preserve sleep continuity. After spectral analyses, five 4-second epochs were averaged to maintain correspondence with the 20-second sleep scoring windows. Seven frequency bands were defined as: δ (0.75-4.00Hz), θ (4.0-8.0Hz), α (8.0-12.0Hz), σ_1 (12.0-14.0Hz), σ_2 (14.0-16.0Hz), β_1 (16.0-24.0Hz), and β_2 (24.0-32.0Hz). To investigate δ EEG dynamics and to compare sleep cycles between subjects, we divided each NREM cycle into 20 equal intervals and each REM cycle into 5 equal intervals according to the method described by Achermann and collaborators[25] to account for the individual variation in cycle length. The first three NREM cycles in all subjects were retained for this study. Power in each 1Hz band between 1.0 and 4.0Hz was calculated separately to further assess the δ band.

Statistical analyses

Factorial analyses of variance (ANOVAs) with two independent factors (group and sex) were performed to evaluate between-group differences on dependent factors (sleep architecture parameters listed in the Table). Sleep parameters that did not distribute normally (Shapiro-Wilk W test) were log transformed before statistical analyses (see the Table). Contrast analyses were used to decompose the interaction effects.

----- Insert table 1 approximately here -----

Between-group differences on log-transformed absolute power in the seven frequency bands studied for the central region were assessed for the entire NREM period by factorial ANOVAs with group and sex as independent factors and frequency band as a dependent factor. Contrast analyses were used to decompose the interaction effects when required. To assess the dynamic of δ power over the course of the night, we performed further analyses during the first three NREM cycles. An ANOVA with group and sex as independent factors and cycle as a repeated-measure factor was used to investigate the effects of group and sex on the dynamics of changes in SWA during NREM sleep. p levels (α) were adjusted with Huynh-Feldt correction for sphericity and were considered significant when less than or equal to 0.05

RESULTS

1. Sleep Parameters Resulting from Visual Scoring

The Table shows visually scored PSG variables for the four subject groups (male RBD patients, female RBD patients, male control subjects, and female control subjects). A significant group by sex interaction was found for the percentage of SWS ($F[1,52] = 5.011$; $p = 0.029$). Both men and women with idiopathic RBD had a greater percentage of SWS than control subjects, but this effect was stronger in female than in male RBD patients ($p = 0.00037$ and $p = 0.039$, respectively).

A between-group difference was found for sleep latency ($F[1,52] = 4.106$; $p = 0.048$), indicating that idiopathic RBD patients showed longer sleep latencies than control subjects. Sex differences were also found for number of awakenings ($F[1,52] = 7.953$; $p = 0.0068$) and percentage of stage 1 ($F[1,52] = 15.315$; $p = 0.00027$). Men showed more awakenings and greater percentage of stage 1 than did women. No other between-group difference or interaction between group and sex was found

2. Spectral analysis in NREM Sleep

2a. TOTAL NREM POWER

Figure 1 shows the mean EEG spectral power in the δ frequency band for male and female RBD patients and control subjects. A two-way ANOVA showed a main effect for group in the 0.75 to 4.00Hz frequency band ($F[1,52] = 5.348$; $p = 0.025$), indicating that idiopathic RBD patients had greater spectral power in the δ frequency range compared with control subjects. A significant sex effect was also found

showing that women had more spectral power than men in the 0.75Hz to 4.00Hz δ frequency band ($F[1,52] = 8.797$; $p = 0.0045$). No interaction between group and sex was found for that frequency band.

----- Insert figure 1 approximately here -----

No significant effect was found for any of the other frequency bands analyzed, namely θ (4.0-8.0Hz), α (8.0-12.0Hz), σ_1 (12.0-14.0Hz), σ_2 (14.0-16.0Hz), β_1 (16.0-24.0Hz), and β_2 (24.0-32.0Hz).

EEG spectral analyses in the mini-bands of the δ range showed a significant group effect for the 1.0 to 2.0Hz frequency bin ($F[1,52] = 6.103$; $p = 0.017$), with RBD patients having more power than control subjects. A similar trend was observed for 2.0 to 3.0Hz ($p = 0.084$) and 3.0 to 4.0Hz ($p = 0.137$) mini-bands. Main sex effects were also found for each mini-band, including 1.0 to 2.0Hz ($F[1,52] = 9.100$; $p = 0.0039$), 2.0 to 3.0Hz ($F[1,52] = 4.028$; $p = 0.050$), and 3.0 to 4.0Hz mini-bands ($F[1,52] = 4.726$; $p = 0.051$). These results indicated that women had greater values in the low-frequency bins than did men.

2.b. SPECTRAL POWER FOR THE FIRST THREE NREM CYCLES

EEG power in the δ frequency band for the first three NREM cycles is presented in Figure 2. An ANOVA indicated significant main effects for group ($F[1,51] = 4.182$; $p = 0.046$), sex ($F[1,51] = 6.791$; $p = 0.012$), and cycle ($F[2,102] = 57.035$; $p < 0.001$), but no significant interaction. δ power was significantly greater for the idiopathic

RBD patients compared with control subjects. In both groups, women had greater δ power than men. As expected, δ power was greater in the first NREM cycle compared with cycles 2 ($p = 0.0001$) and 3 ($p = 0.0001$), and it also was greater in cycle 2 than in cycle 3 ($p = 0.0001$).

----- Insert figure 2 approximately here -----

DISCUSSION

This study showed that patients with idiopathic RBD had a greater percentage of SWS than did control subjects; this difference was larger in women than men. These results were consistent with results of previous studies reporting an increased SWS but without any quantification of sleep stages.[3][4][20][21] Others had found an increase of SWS in idiopathic RBD patients compared with age- and sex-matched control subjects that was either statistically significant[26] or not statistically significant most likely because of insufficient sample size.[10][27] The sex difference observed for SWS was in agreement with data in the literature[28-31] reporting that older women generally have more SWS than men.

NREM sleep EEG spectral analyses showed that idiopathic RBD patients had significantly greater δ power than control subjects during the night. This result was consistent with the increased percentage of SWS in idiopathic RBD patients. This spectral power in the δ band decreased during successive NREM sleep cycles, so the distribution of this frequency band across the night in RBD patients follows a normal

pattern,[32] and therefore may reflect an increase of neural structure activity involved in the normal production of δ activity during NREM sleep. That women with RBD have more SWS than men supports an increase in normal δ waves in RBD rather than a pathological slowing of the EEG. Indeed, women with RBD were shown to have less EEG slowing in wakefulness and REM sleep than men,[27] and they generally have a more favorable outcome profile. However, there was no sex by group interaction in δ power. One cannot rule out the possibility that the slowing of the EEG would result from a neurodegenerative process. Indeed, a slowing of the waking EEG and of the dominant occipital frequency was reported in idiopathic RBD patients compared with control subjects.[27] This EEG slowing has been related to the presence of neurocognitive deficits and to the association of RBD with other neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple systems atrophy.

The pathophysiology of RBD remains unclear, but recent studies suggest that it may involve a dysfunction of the nigrostriatal dopaminergic system. Indeed, single-photon emission computed tomography and positron emission tomography studies showed decreased binding to striatal presynaptic dopaminergic transporters in patients with idiopathic RBD,[33][34] suggesting a reduced nigrostriatal dopaminergic innervation. The dopaminergic system has strong negative interaction with the adenosine system.[35] Adenosine is an inhibitory neuromodulator of neuronal activity and has been shown to be implicated in locomotion and in the regulation of the sleep-wake cycle (reviewed in Strecker and colleagues[36]). The administration of adenosine increases deep sleep,[37-39] and its increase in cholinergic basal forebrain is known

to increase spectral power in δ during SWS.[40][41] A specific A1 receptor agonist also increases δ - θ power (0.5-5Hz), with the peak increase at 1 to 2Hz.[39] Considering the colocalization of adenosine A2 and dopamine D2 in the striatum and the antagonistic effect of adenosine and dopamine,[35][42] it is possible that the greater SWS and δ power found in our RBD patients resulted from increased adenosinergic activity (because of decreased dopaminergic activity) in RBD, although there have been no studies of adenosine in the striatum of RBD patients.

Further studies are necessary to elucidate the mechanisms responsible for the changes observed in RBD. For example, it would be interesting to study in the same manner patients with medication-induced RBD. More importantly, our group of patients should be restudied over time to determine whether the quantitative EEG is predictive of later development of dementia or a neurodegenerative disorder.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant to JM).

The authors are grateful to Dr J. Paquet for his assistance with statistical analysis.

REFERENCES

1. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice in sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2000:724-741.
2. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1997:177-180.
3. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123:331-339.
4. Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the word literature. *J Sleep Res* 1993;2:224-231.
5. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in *Sleep*. *Sleep* 2002;25(2):120-138.
6. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:526-529
7. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46(2):388-393.

8. Rye DB, Johnston LH, Watts RL, Bliwise DL. Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder, sleepiness, and daytime REM onset. *Neurology* 1999;53:1868-1870.
9. Bernath O, Guilleminault C. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in PD. *Neurology* 1999;52(9):1924.
10. Sforza E, Krieger J, Petiau C. REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev* 1997;1: 57-69.
11. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
12. Gagnon JF, Montplaisir J, Bédard MA. Les troubles du sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 2002;158:135-152.
13. Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJ. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1995;58(3):379-380.
14. Plazzi G, Corsini R, Provini F, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997;48(4):1094-1097.
15. Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD, Blaivas M. The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbidity Lewy body dementia. *Neurology* 2000;55(11):1730-1932.
16. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998;51(2):363-370.

17. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16(4):622-630.
18. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a Scoring Method. *Neurology* 1992;42:1371-1374.
19. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59(12):1889-1894.
20. Oksenberg A, Radwan H, Arons E, et al. Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder: a sleep disturbance affecting mainly older men. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39(1):28-35.
21. Schenck CH, Mahowald CM, Mahowald MW. Slow-wave sleep distribution in REM sleep behavior disorder. *Sleep Res* 1997;26:495.
22. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
23. Rechtschaffen, A., Kales, A. A manual of standardized terminology: Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, UCLA, 1968.
24. Brunner DP, Vasko RC, Detka CS, Monahan JP, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ. Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res* 1996;5(3):155-64.

25. Achermann P, Dijk DJ, Brunner DP, Borbely AA. Period-amplitude analysis and power spectral analysis: a comparison based on all-night sleep EEG recordings. *J Sleep Res* 1993;2(3):121-129.
26. Iranzo A., Santamaria, J. Slow wave sleep amount in RBD. *Sleep* 2004;26(8):1067.
27. Fantini ML, Gagnon J-F, Petit D, et al. Slowing of EEG in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Ann Neurology* 2003;53:774-780.
28. Reynold CF, Monk TH, Hoch CC, et al. Electroencephalographic sleep in the healthy "old old": a comparison with the "young old" in visually score and automated measure. *J Gerontol* 1991;46:39-46.
29. Mourtazaev MS, Kemp B, Zwinderman AH, Kamphuisen HA. Age and gender affect different characteristics of slow waves in the sleep EEG. *Sleep* 1995;18(7):557-564.
30. Dijk DJ, Beersma DG, Bloem GM. Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Sleep* 1989;12(6):500-507.
31. Carrier J, Land S, Buysse DJ, et al. The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 2001;38(2):232-242.
32. Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, et al. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1981;51(5):483-495.
33. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest

- idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 2003;26(5):507-512.
34. Albin RL, Koeppe RA, Chervin RD, et al. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000;55(9):1410-1412.
 35. Fredholm BB, Svenningsson P. Adenosine-dopamine interactions: development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology* 2003;61(11 Suppl 6):S5-9.
 36. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, et al. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 2000;115(2):183-204.
 37. Radulovacki M, Miletich RS, Green RD. N6 (L-phenylisopropyl) adenosine (L-PHA) increases slow-wave sleep (S2) and decreases wakefulness in rats. *Brain Res* 1982;246(1):178-180.
 38. Ticho SR, Radulovacki M. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40(1):33-40.
 39. Benington JH, Kodali SK, Heller HC. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res* 1995;692(1-2):79-85.
 40. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, et al. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997;276(5316):1265-1268.
 41. Basheer R, Porkka-Heiskanen T, Stenberg D, McCarley RW. Adenosine and behavioral state control: adenosine increases c-Fos protein and AP1 binding in basal forebrain of rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;73(1-2):1-10.

42. Rosin DL, Hettinger BD, Lee A, Linden J. Anatomy of adenosine A2A receptors in brain: morphological substrates for integration of striatal function. *Neurology* 2003;61(11 Suppl 6):S12-18.

LEGEND

Table : All-night sleep parameters of patients with RBD and controls.

RBD: REM sleep behavior disorder; SWS: slow-wave sleep; ¹ Log transformation Ln10 (var) performed before analyses. Data expressed as mean (original units) \pm standard error of mean (SEM)

Figure 1: Log-transformed absolute EEG power in delta (0.75-4.00 Hz) frequency band, for the central region, during total NREM sleep in idiopathic RBD patients (black bars for men, hatched bars for women) and control subjects (black bars for men, hatched bars for women).

Figure 2: Mean absolute delta power, for the central region, during total NREM sleep cycles (Top) in women idiopathic RBD patients (black line) and women control subjects (dotted line) and (Bottom) in men idiopathic RBD patients (black line) and men control subjects (dotted line).

TABLE

Sleep variables	RBD		Controls		p Value		
	men	women	men	women	Group	Gender	Interaction
Sleep latency (min) ¹	23.7 (4.4)	55.0 (24.4)	16.6 (2.8)	21.3 (6.2)	< 0.05*	ns	ns
REM latency (min) ¹	110.9 (10.7)	87.9 (21.1)	99.8 (10.4)	104.0 (27.2)	ns	ns	ns
Duration of sleep (min)	375.7 (11.3)	365.3 (23.2)	389.8 (10.9)	410.2 (31.0)	ns	ns	ns
Duration of wakefulness (min)	92.9 (9.6)	62.8 (10.5)	92.9 (10.7)	69.9 (19.2)	ns	ns	ns
Sleep efficiency (%)	79.9 (2.0)	85.4 (2.1)	80.2 (2.3)	84.9 (4.5)	ns	ns	ns
REM efficiency (%)	85.4 (2.0)	80.5 (3.7)	83.7 (2.1)	85.6 (5.2)	ns	ns	ns
Number of awakenings ¹	42.1 (3.8)	32.7 (4.9)	56.0 (5.3)	31.7 (2.6)	ns	0.007*	ns
Stage 1 (%) ¹	12.9 (1.1)	7.8 (0.8)	15.2 (1.4)	8.3 (1.5)	ns	0.0003*	ns
Stage 2 (%)	64.8 (1.7)	65.3 (2.8)	67.5 (1.3)	70.7 (2.3)	ns	ns	ns
SWS (%) ¹	1.4 (0.5)	5.9 (2.4)	0.4 (0.2)	0.6 (0.3)	0.004*	0.00007*	0.03*
REM sleep (%)	20.8 (1.3)	21.0 (1.7)	16.9 (1.0)	20.4 (1.6)	ns	ns	ns
Microarousal index (nb/hr) ¹	12.0 (1.6)	14.0 (3.5)	10.1 (1.3)	9.4 (2.3)	ns	ns	ns

FIGURE 1

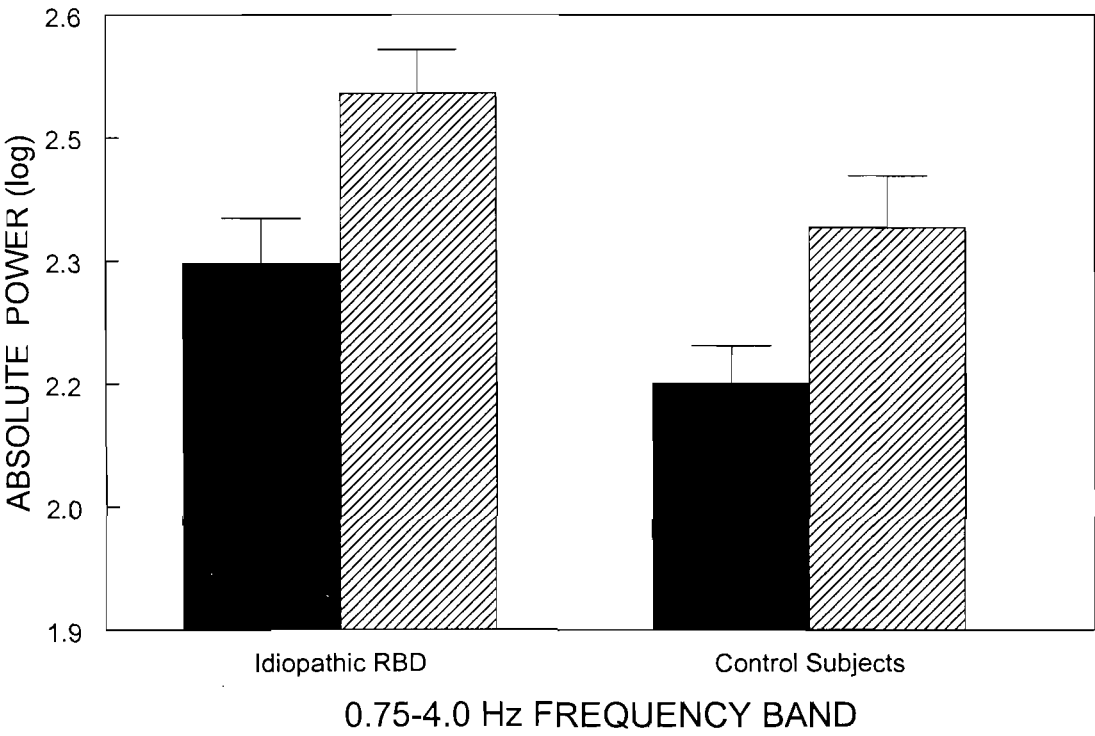
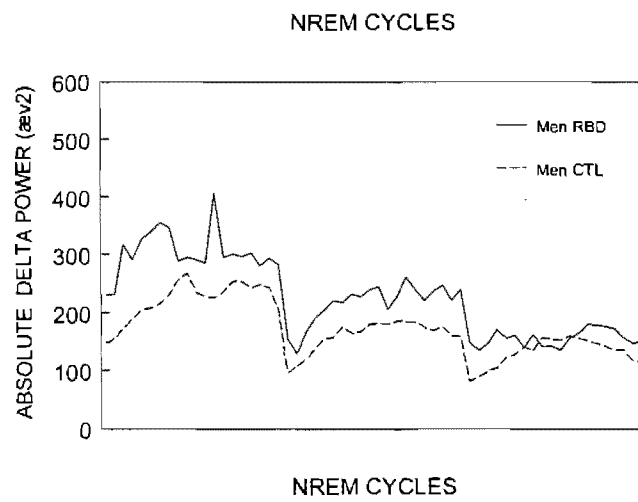
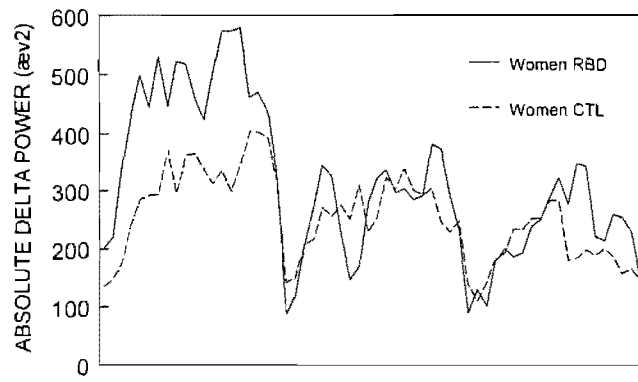


FIGURE 2.

4.2. DEUXIÈME ARTICLE

POTENTIAL EARLY DIAGNOSTIC MARKERS OF PARKINSON DISEASE ARE ABNORMAL IN IDIOPATHIC REM SLEEP BEHAVIOUR DISORDER

***^{1,3}Ronald B. Postuma, MD, ²Anthony E. Lang, MD, ³Jessica Massicotte-
Marquez, BSc, ³Jacques Montplaisir, MD, PhD**

¹Department of Neurology, McGill University, Montreal General Hospital, Montreal,
Quebec, Canada,

² Morton and Gloria Shulman Movement Disorders Center, Toronto Western
Hospital, Toronto, Ontario, Canada,

³Centre d'etude du sommeil, Hopital du Sacre-Coeur, Montreal, Quebec, Canada

Article publié dans : Neurology (2006) 66, 845-851.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Ronald B. Postuma : Élaboration du protocole, recrutement des participants, évaluation des participants, analyse des données, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit.

Anthony E. Lang: Participation à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Jessica Massicotte-Marquez: Participation à l'élaboration du protocole, recrutement des participants, évaluation des participants, participation à l'analyse des données, participation à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Jacques Montplaisir: Chercheur principal de ce programme de recherche.

ABSTRACT

Background : Idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) is characterized by loss of atonia during REM sleep, resulting in motor activity during dreams. Studies estimate that approximately half of patients with RBD will eventually develop Parkinson disease (PD), so RBD may be an indicator of presymptomatic PD. Several potential early diagnostic markers of PD have been proposed, but they have generally not been tested in presymptomatic PD. The authors hypothesized that these markers may be abnormal in idiopathic RBD.

Methods : The authors compared 25 patients with polysomnography-confirmed RBD without PD with age- and sex-matched controls. Color vision, olfaction, quantitative motor testing, and indices of depression, personality, and autonomic function were examined.

Results : Patients demonstrated significant impairment in color discrimination and olfactory function. Patients had subtle abnormalities on quantitative testing of motor and gait speed. Autonomic symptoms were more common in patients than controls. Abnormalities were heterogeneous, with some patients scoring normally on all domains, whereas others were severely impaired on multiple domains. Dysfunction on tests of olfactory function, color vision, and motor speed were highly correlated, such that patients who performed poorly on one test tended to perform poorly on the others.

Conclusions : Many potential early markers of Parkinson disease are significantly abnormal in idiopathic REM sleep behavior disorder. These abnormalities are present in approximately half of the patients, suggesting a heterogeneous pathophysiology.

INTRODUCTION

REM sleep behavior disorder (RBD) is characterized by a loss of the normal muscle atonia that accompanies REM sleep.^{1,2} Affected patients have excessive motor activity in response to dream content. Manifestations include punching, kicking, crying out, or throwing oneself out of bed, and injuries are not uncommon. The pathophysiology is unknown, but it has been suggested that degeneration of nuclei in the pontine tegmentum and medial medulla are responsible.³ RBD is commonly associated with neurodegenerative disorders characterized by [alpha]-synuclein deposition, including Parkinson disease (PD), multiple system atrophy (MSA), and Lewy body dementia (LBD).^{2,4-6} In a significant proportion of cases, RBD occurs prior to the development of clinically evident parkinsonism. Therefore, idiopathic RBD may represent an early warning of PD.

Patients with PD have numerous abnormalities of neurologic functions other than those of the motor system. These include abnormalities in the regulation of mood, alterations in personality, impairments in olfactory discrimination and identification, impaired color vision discrimination, and decreased autonomic function.⁷ Many of these abnormalities are related to [alpha]-synuclein-mediated degeneration outside of the substantia nigra pars compacta (SNpc). A recent staging system by Braak et al. has described widespread areas of neurodegeneration in PD, and has proposed that degeneration of olfactory and lower brainstem structures occurs before involvement of the SNpc.⁸ This suggests that abnormalities of some of these functions may be potential markers of pre-motor PD. However, because of difficulty in identifying premotor PD, direct testing of these markers has been limited.

Since many patients with idiopathic RBD are at risk of developing PD, we hypothesized that many of these potential early markers of PD may be present in patients with idiopathic RBD, even in those who are free of parkinsonism. Therefore, we studied olfaction, vision, autonomic function, mood, personality, and quantitative motor function in patients with idiopathic RBD.

METHODS

Subjects

Patients with RBD were recruited from the sleep disorders laboratory at the Hôpital du Sacré-Coeur, Montreal, Quebec, and ethics approval was obtained from the REB of the hospital. All patients gave informed consent to participate in the study. The presence of RBD was defined according to standard criteria: 1) history of elaborate motor activity during sleep associated with dream content, 2) increase of tonic chin EMG activity during REM sleep (>30% of REM sleep with tonic EMG activity, scored by a standardized method),⁹ 3) presence of behavioral manifestations occurring during REM sleep in at least one of two nights of polysomnographic recording at the baseline evaluation in the sleep laboratory. Controls were selected from the general population, and were frequency-matched for age and sex. Nineteen of 25 controls had a polysomnogram which documented the absence of RBD.

Subjects with probable idiopathic PD or MSA were excluded. Probable PD was defined according to the UK brain bank criteria, as the presence of bradykinesia in association with one of rigidity, rest tremor, or postural instability.¹⁰ Those subjects

who had abnormalities in one of these four domains were included. Subjects with dementia (defined as Folstein Mini-Mental State Examination < 24) were excluded. Determination of disease status was made before any further testing proceeded, to prevent information bias.

PROCEDURES

Variables that could be tested in a clinical office setting were selected, as these would be of most potential practical use in future diagnostic evaluations. All test procedures were performed identically in patients and controls.

All patients underwent a systematic medical history and a complete neurologic examination that included the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Parts II and III.¹¹ UPDRS evaluations were recorded on videotape for future comparison. Three quantitative motor indices were used. The first was the alternate tap test, chosen as a test of motor speed in the hands with a moderate requirement of coordination and accuracy.¹² Protocols were similar to those previously published. Subjects were asked to use their index finger to tap two alternating, 2.5 cm diameter metal discs attached to a manual counter, mounted 20 cm apart. Two trials in each hand were performed, with 1 minute provided for each trial. The total number of taps in both counters at the end of 1 minute was the outcome measure. The second index was the Purdue Peg Board, a test of hand dexterity, motor speed, and finger-eye coordination.¹³ Subjects were given 30 seconds to transfer a series of pins from a dish one at a time into corresponding holes. This was performed separately in each hand and then bimanually, and the average number of pins placed in the three conditions

was used as the outcome measure. The third index was a timed up and go test, which is a measure of gait and transfer speed.¹⁴ Subjects were instructed to rise quickly from a chair, walk 3 m, turn, and return to sit in the same chair. Two trials were performed and the average of these two trials was the outcome measure.

Odor discrimination was assessed with the brief University of Pennsylvania Smell Identification Test.¹⁵ This test consists of 12 scratch and sniff pads which release an odor when scratched with a pencil. Patients are instructed to choose the correct odor from four options. The results of odor discrimination testing have been presented in abstract form, and a subset of these results is part of a separate multicenter study, the manuscript of which is in preparation.¹⁶ Color vision testing was performed using the Farnsworth-Munsell 100 (FM-100) Hue test.¹⁷ This test consists of 85 sortable colored discs, which span the color spectrum. They are divided into four components (red-yellow, yellow-green, green-blue, blue-red). For each component, there are two anchor discs of different colors, with the remainder of the discs displaying a gradual progression from one color to the other. The discs are scrambled, and subjects are instructed to place the discs in the correct order. When the subject has finished the test, the examiner calculates the total error score for each of the four groups, based upon the degree of deviation from the correct placement. The test was performed in natural daylight, next to a north-facing window, out of direct sunlight. No time limit was imposed, to prevent confounding due to subtle motor or cognitive impairment. Patients were excluded from color vision testing if they had unoperated symptomatic cataracts or untreated glaucoma (from history and funduscopy examination), if they

had congenital color blindness, or if they had significant cognitive impairment that interfered with their ability to perform the test.

Symptoms of autonomic dysfunction were assessed with a structured clinical interview, in which orthostatic symptoms, urinary dysfunction, constipation, and erectile dysfunction were graded on a four point scale, similar to that used in the recently developed Multiple System Atrophy rating scale.¹⁸ The scale is graded so that a score of 0 indicates no dysfunction, whereas a score of 4 indicates very severe impairment.

All patients were screened for depression using the Beck Depression Inventory.¹⁹ Since motor dysfunction has the capacity to influence some components of this inventory, these components (corresponding to questions 15 to 21) were recorded separately, and analysis was done both on the scale as a whole and on the first 14 questions only. Personality measures were assessed with the tridimensional personality questionnaire.²⁰ This questionnaire consists of 240 questions, which are divided into three major components: novelty seeking, harm avoidance, and reward dependence (with an additional fourth factor, persistence, having recently been added to the revised version). It was designed as a test of personality variables that are considered to be partly biologically determined. Scales are normalized, with 100 serving as a neutral score (i.e., subject displays an average amount of this characteristic). Reduction in novelty seeking and increased harm avoidance have been reported in patients with PD.²¹

Statistical analysis

For each outcome variable, a single value (as described above) was chosen as the primary outcome. Before performing statistical evaluation, results were examined for normal distribution. For those variables with normal distribution, a one-sided *t* test of means was used to compare continuous variables. Categorical variables were compared using Fisher exact test. For non-normally distributed values, the non-parametric Wilcoxon one-tailed rank-sum test was performed. Correlation between variables was assessed using the Spearman correlation coefficient. All analysis was performed using SAS version 9.1.

RESULTS

Demographic information on patients and controls is presented in Table 1. Of 28 RBD patients evaluated, three patients were determined to have evidence of probable PD on examination, and were excluded. All patients were independent of all activities of daily living and living independently in the community, except for one patient (a 93-year-old woman) who had been institutionalized following a hip fracture. Although 7/25 patients had mild subjective memory or cognitive complaints (Question #1 of UPDRS), no patients met criteria for dementia. Neuropsychological testing was performed on all patients in this cohort as part of a separate study—results of this testing will not be presented as part of this publication.

----- Insert Table 1 approximately here -----

Colour Vision Discrimination

Among the patients with RBD, two were excluded from color vision testing: one for congenital red-green color blindness and one for apparent inability to understand the requirements of the test (this patient had subjective cognitive complaints, but he had a Folstein MMSE of 27 and was independent in the community). Among the controls, three were excluded from color vision testing: two for symptomatic untreated cataracts, and one for congenital red-green color blindness. The results of color vision testing are presented in Figure 1. There was impairment of color vision in the RBD group compared to controls (mean FM-100 score 167.9 ± 18.7 [standard error] vs 89.3 ± 12.3 , $p < 0.001$). This difference was found in all four color groups (red-yellow 34.3 ± 4.3 vs 19.6 ± 4.3 , $p < 0.001$, yellow-green 47.7 ± 4.8 vs 24.0 ± 3.5 , $p < 0.001$, green-blue 53.6 ± 6.8 vs 28.7 ± 4.3 , $p < 0.01$, blue-red 32.6 ± 4.4 vs 20.0 ± 2.9 , $p < 0.01$). Error scores for the patients with RBD were highest in the blue-green and green-yellow spectra, although control groups also scored higher in these spectra. If a total error score of 100 was used as the cutoff for low-average color vision, 17/23 patients with RBD vs 8/22 controls tested below the average range ($[\chi^2]$, $p = 0.0047$). FM-100 scores and age were correlated in both the controls (Spearman $R^2 = 0.320$, $p = 0.0049$) and the patients with RBD ($R^2 = 0.281$, $p = 0.011$). There was no correlation between FM-100 scores and duration of RBD.

----- Insert Figure 1 approximately here -----

Olfaction in RBD

Results of olfactory testing are presented in Figure 2. There was a difference in olfactory discrimination ability between patients with RBD and controls (mean 12-Item University of Pennsylvania Brief Smell Identification Test [UPSIT] score 7.0 ± 0.60 vs 10.0 ± 0.4 , $p < 0.001$). Only one patient with RBD was a current smoker (UPSIT score = 6). Values were heterogenous in patients with RBD; some scored normally, whereas others were severely impaired (see Figure 2). When results were compared with age- and sex-adjusted normative values, 14 out of 25 patients with RBD, vs only 2 of 25 controls, scored below the 25th percentile (Fisher exact $p < 0.001$).

----- Insert Figure 2 approximately here -----

Assessment of motor function

Results of quantitative motor testing are presented in Figure 3. Even when patients with probable PD were excluded, subtle motor manifestations were common in patients with RBD. The mean UPDRS score in RBD patients without PD was 6.0 ± 1.0 (vs 3.0 ± 0.16 in controls, Wilcoxon rank sum $p = 0.023$). Again, this was heterogeneously distributed, with nine patients achieving scores ≤ 3 and eight patients scoring ≥ 10 . Patients scoring above 10 had abnormalities of a single domain (most commonly bradykinesia) without abnormalities of the other three major domains. Of the major parkinsonian motor domains, 7/25 patients had some detectable mild bradykinesia (defined as a score ≥ 1 on at least two of the eight

bradykinesia UPDRS components), 3 had some detectible rigidity, 2 had possible mild resting tremor, and 2 had possible mild postural instability.

----- Insert figure 3 approximately here -----

There were differences between patients with RBD and controls for the alternate tap test (176.0 ± 7.2 vs 200.2 ± 6.2 taps, $p = 0.014$) and the timed up and go (7.4 ± 0.45 vs 6.2 ± 0.21 seconds, $p = 0.031$), but not for the Purdue PegBoard (average for both hands = 10.1 ± 0.40 vs 11.0 ± 0.6 pins, $p = 0.120$). In general, differences between patients and controls were less dramatic for quantitative motor testing than for color vision and olfaction.

Correlations between Olfaction, Colour Vision and Motor Function

Correlations among testing of olfaction, color vision, and motor function are presented in Figure 4. Significant and substantial correlations were noted between UPSIT scores, FM-100 Hue test scores, and motor speed (as measured by the alternate tap test). Spearman correlation coefficient between scores of olfactory function and color vision was -0.75 ($R^2 = 0.56$, $p < 0.001$). Spearman correlation coefficient between scores of olfactory function and motor speed was 0.59 ($R^2 = 0.35$, $p = 0.002$). Spearman correlation coefficient between scores of color vision and motor speed was -0.59 ($R^2 = 0.35$, $p = 0.003$). Therefore, subjects who had abnormal scores in one domain tended to have abnormal scores in the others. If a patient's score on a measure was (arbitrarily) defined as abnormal if it was less than the fifth percentile of the control group, 14/23 patients scored either abnormally on all three domains

(alternate tap, olfaction, and color vision) or normally on all three domains, indicating substantial clustering and correlation between variables (expected number = 5.8, $[\chi^2] = 17.7, 7_{df}, p = 0.013$) (see appendix E-1, available on the *Neurology* Web site at www.neurology.org). There was no correlation between these indices and the duration of RBD.

----- Insert figure 4 approximately here -----

Autonomic dysfunction

Results of the autonomic dysfunction questionnaire are presented in Table 2. Patients with RBD commonly reported mild autonomic dysfunction. Compared to controls, there was a significant increase in mean scores of urinary, erectile function, and constipation between patients with RBD and controls. Of 25 patients, seven reported mild urinary urge, and one reported moderate urinary dysfunction that caused impairment of quality of life. Seven patients reported mild constipation, and five patients reported moderate constipation. Of the 22 male patients with RBD, five reported mild erectile dysfunction, whereas five and eight reported moderate and severe dysfunction. Scores for symptoms of orthostatic hypotension did not differ between patients and controls. No correlation was found between autonomic indices and indices of motor, olfaction, and color vision.

----- Insert Table 2 approximately here -----

Depression and personality Indices

Results of the Beck depression score and the components of the tridimensional personality questionnaire are presented in Table 2. There was no difference between groups in either the complete or motor-independent portions of the Beck depression score (total score 7.3 ± 1.4 vs 5.2 ± 1.1 , $p = 0.250$). There was no difference between patients and controls in any component of the tridimensional personality questionnaire.

DISCUSSION

We have found evidence of dysfunction in numerous neurologic systems in idiopathic RBD, similar to those that are found in early PD. Patients had significantly impaired smell discrimination ability and color vision discrimination. There were mild abnormalities in autonomic function. Even in patients who did not meet criteria for PD, there was subtle motor slowing. Color vision, smell identification, and motor speed were all closely correlated, suggesting a common underlying condition. However, there was no evidence of the mood or personality changes that have been reported in PD.

A recent staging system by Braak et al. has suggested that the olfactory bulb degenerates in PD before the SNpc is involved.⁸ This has led to suggestions that abnormalities in olfaction could be used to identify pre-symptomatic PD.^{5,7,22,23} Studies of asymptomatic relatives of persons with PD have demonstrated that olfactory impairment is predictive of decline in presynaptic dopaminergic function, as measured by I-123-FP-CIT SPECT imaging.²⁴ Unpublished observations from the Honolulu Study of Aging have demonstrated that patients in the highest tertile of

olfactory function had a lower risk of developing PD years later.²⁵ One recent study has also demonstrated that olfaction is abnormal in idiopathic RBD, even in the absence of evidence of dopaminergic degeneration on I-123-FP-CIT SPECT scanning.⁵

Abnormalities of color vision discrimination, autonomic function, and quantitative motor indices have not previously been described in idiopathic RBD. Although color vision abnormalities have been demonstrated in PD, there is controversy as to whether they are present early in the disease.²⁶ In addition, some have suggested that abnormalities of color vision testing in PD are caused by motor slowing, as performance of the Farnsworth-Munsell 100-Hue test involves some manual dexterity.²⁷ If we consider that many patients in this study may be at a presymptomatic stage of PD (with only subtle motor findings on quantitative testing), our finding of significant and severe loss of color vision in RBD suggests that abnormal vision can be found at the earliest stages of PD, and cannot be explained only by motor slowing. Autonomic dysfunction in PD is predominantly due to degeneration of postganglionic neurons in peripheral autonomic ganglia (whereas autonomic dysfunction in MSA is due to degeneration of preganglionic structures in the lower brainstem²⁸). Although the staging system of Braak and coworkers describes early abnormalities in the lower brainstem, it does not include description of either retinal or peripheral autonomic ganglia abnormalities.⁸ Our findings suggest that degeneration of retinal neurons and autonomic ganglia may be additional early premotor manifestations of [alpha]-synuclein-mediated neurodegeneration.

The high prevalence of abnormalities on ancillary testing in our study illustrates the fact that the diagnosis of idiopathic RBD does not necessarily imply the absence of associated presymptomatic neurodegeneration. If idiopathic RBD is defined as RBD in a patient who does not meet criteria for a neurodegenerative disorder (as is the definition in this study), it must be understood that a significant proportion of these patients may have incipient neurodegenerative disease. Although we continue to define these patients as idiopathic RBD, further follow-up will help to define which of these patients are truly free of associated neurodegeneration, and are therefore purely idiopathic.

There was substantial heterogeneity of results among patients with RBD. In addition, abnormalities between domains were highly correlated. In other words, patients with RBD can be divided into subsets—one group tends to score normally on all domains and another group has abnormalities on multiple domains. This may suggest that pathophysiologically, RBD may not be homogenous—in many patients it may be due to [alpha]-synuclein-mediated neurodegeneration, but other patients may have a different underlying pathologic process. Although few studies have followed patients with RBD prospectively, estimation of the percentage of persons with idiopathic RBD who develop PD range from 38% to 65%, depending on the duration of follow-up.^{2,3,6} Therefore, one could hypothesize that abnormalities in olfaction, color vision, autonomic function, and quantitative motor testing may indicate which patients with RBD have underlying neurodegeneration and are at risk of developing parkinsonism due to PD, MSA, LBD, or other degenerative disorders such as progressive supranuclear palsy or Alzheimer disease. To address this question we have initiated

prospective annual follow-up of all patients to prospectively assess the development of parkinsonism. In this manner the importance of olfactory, color vision, quantitative motor, and autonomic abnormalities in the prediction of parkinsonism can be directly assessed.

One limitation of this study is that although all control patients were asked about symptoms of RBD, 6 of the 25 controls did not have a polysomnogram documenting the absence of RBD. Therefore, it is possible that a control may have had subclinical RBD. However, RBD is an uncommon disorder, with an estimated prevalence of 0.4% in the elderly population.²⁹ Therefore, it is unlikely that many of these six controls would have had RBD. In addition, this form of misclassification would result in a bias away from finding a difference between groups; therefore, it cannot explain our findings.

Although symptomatic therapy exists for PD and MSA, no therapies have yet been developed to slow or halt progressive neurodegeneration. One barrier to the use of a neuroprotective agent is that the pathologic process is already well-entrenched by the time a patient becomes symptomatic. Because PD has a presymptomatic interval, and the duration of this interval may last anywhere from a few years to decades,^{30,31} identification of patients in this interval will be of great utility in trials of neuroprotective agents and in prevention of progression to clinical disease should such agents become available. Examination and follow-up of patients with idiopathic RBD can allow prospective assessment of these potential diagnostic markers.

REFERENCES

1. Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 1987;257:1786–1789.
2. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123(Pt 2):331–339.
3. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002;25:120–138.
4. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001;16:622–630.
5. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, et al. Combination of ‘idiopathic’ REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005;128(Pt 1):126–137.
6. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46:388–393.
7. Becker G, Muller A, Braune S, et al. Early diagnosis of Parkinson’s disease. *J Neurol* 2002;249(suppl 3):III/40–III/48.

8. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
9. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371–1374.
10. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745–752.
11. Fahn S, Elton R, and members of the UP DRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: MacMillan HealthCare Information, 1987;153–163.
12. Nutt JG, Lea ES, Van HL, Schuff RA, Sexton GJ. Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord* 2000;15:843–849.
13. Desrosiers J, Hebert R, Bravo G, Dutil E. The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over. *Disabil Rehabil* 1995;17:217–224.
14. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142–148.
15. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32:489–502.
16. Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Strambini LF. Olfactory impairment in idiopathic and symptomatic REM sleep behavior disorder. *American Academy of Neurology* 2005. Abstract.

17. Farnsworth D. The Farnsworth 100-hue test and dichotomous tests for color vision. *J Optom Soc Am* 1943;33:568–578.
18. Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004;19:1391–1402.
19. Beck A, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–571.
20. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573–588.
21. Menza MA, Golbe LI, Cody RA, Forman NE. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43(3 Pt 1):505–508.
22. Wenning GK, Scherfler C, Granata R, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:620–623.
23. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001;16:41–46.
24. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;Aug 56:173–181.
25. Ross W, Petrovitch H, Abbott R, et al. Association of olfactory dysfunction with risk of future Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(suppl 10):S129–S130. Abstract.

26. Vesela O, Ruzicka E, Jech R, et al. Colour discrimination impairment is not a reliable early marker of Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248:975–978.
27. Muller T, Meisel M, Russ H, Przuntek H. Motor impairment influences Farnsworth-Munsell 100 Hue test error scores in Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci* 2003;213:61–65.
28. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [123 I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020–1025.
29. Chiu HF, Wing YK, Lam LC, et al. Sleep-related injury in the elderly—an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 2000;23:513–517.
30. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18 F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:314–319.
31. Montgomery EB Jr., Baker KB, Lyons K, Koller WC. Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 1999;52:757–762.

LEGEND

Table 1: Patient Demographics.

RBD = REM sleep behavior disorder; N/A = not applicable.

Table 2: Depression, Personality and Autonomic Indices.

Shown are the mean scores on the Beck Depression Inventory, components of the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ), and Autonomic Indices in patients with RBD patients and controls. p Value was calculated using student t-test for the TPQ components and with the non-parametric Wilcoxon rank-sum test for the Beck scores and autonomic indices.

* Significant ($p < 0.05$)

Figure 1: Color vision discrimination in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD).

Shown are scatterplots of the error scores for the Farnsworth-Munsell 100-Hue test, presented as the total error score (A), and the error score of each of the four color groups (B). Closed squares represent patients with idiopathic RBD and open squares represent controls. The horizontal line in each plot indicates the median error score. R-Y = red-yellow; Y-G = yellow-green; G-B = green-blue; B-R = blue-red. Difference between patients and controls $p < 0.001$ for total error score, and $p < 0.01$ for error scores of each individual color group (see text).

Figure 2: Olfactory discrimination in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD).

Shown are scatterplots of individual scores in the University of Pennsylvania Brief Smell Identification Test (UPSIT) in patients and controls. The horizontal bar in each plot indicates the median score for the group (p for difference in mean score between groups < 0.001). The horizontal bar across the plot demonstrates the approximate 25th percentile score for a 65-year-old man (note that calculations used in the test for percentiles are based upon each individual's demographics).

Figure 3: Quantitative motor testing in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD).

Shown are scatterplots of individual scores in the Unified PD Rating Scale (UPDRS) examination component (A), the Alternate Tap Test (B), the Purdue PegBoard (C), and the Timed Up and Go (D) in patients and controls. The horizontal bar in each plot indicates the median score for the group. Results of statistical testing and average scores are presented in the text.

Figure 4: Correlations among motor, olfactory, and color vision indices.

Shown are scatterplots demonstrating correlations between color vision discrimination and odor discrimination (A), odor discrimination and motor speed as measured by the alternate tap test (B), and color vision discrimination and motor speed (C). All correlations and p values were calculated using Spearman correlation coefficient. The line indicates the best fit, using the least squares estimation model. UPSIT = University of Pennsylvania Brief Smell Identification Test; FM 100 = Farnsworth-Munsell 100 Hue test.

TABLE 1

	Patients	Controls
Number	25	25
Age, y (range)	69.2 (44–93)	69.2 (46–87)
M/F	22/3	22/3
Mean duration of RBD, y (range)	10.5 (2–30)	N/A
Folstein Mini-Mental State Examination (range)	28.4 (27–30)	28.8 (27–30)

RBD = REM sleep behavior disorder; N/A = not applicable.

TABLE 2

Variable	RBD (mean +/- s.e.)	Control (mean +/- s.e.)	p value
Beck depression	7.3+/-1.4	5.2+/-1.1	0.250
TPQ novelty	92.1+/-2.7	93.1+/-3.8	0.830
TPQ harm avoidance	91.2+/-3.5	88.6+/-4.2	0.624
TPQ reward dependence	94.5+/-2.1	96.9+/-3.7	0.553
TPQ persistance	123.5+/-3.5	115.6+/-6.1	0.278
Orthostatic score	0.22+/-0.08	0.21+/-0.15	0.29
Urinary score	0.36+/-0.11	0.07+/-0.07	0.039
Constipation score	0.68+/-0.16	0+/-0	0.002
Erectile function score	1.86+/-0.25	0.86+/-0.34	0.02

FIGURE 1

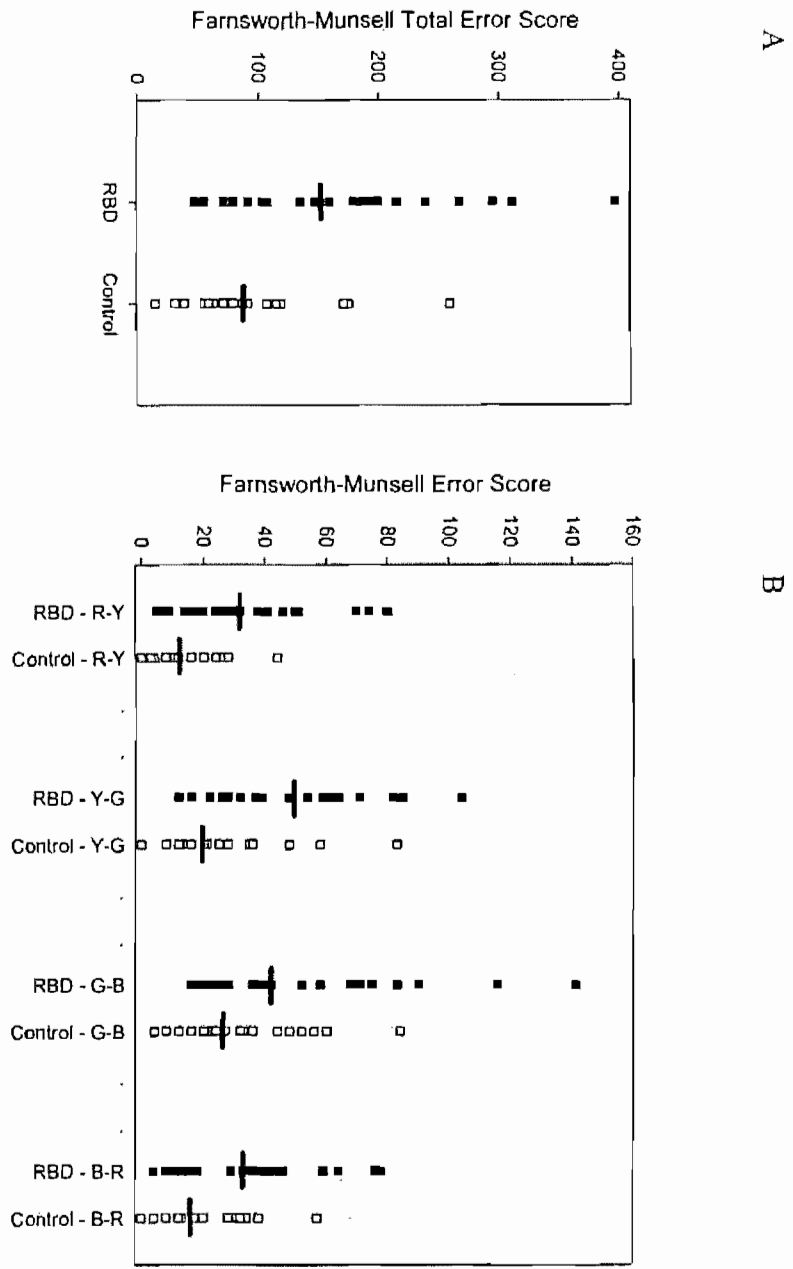


FIGURE 2

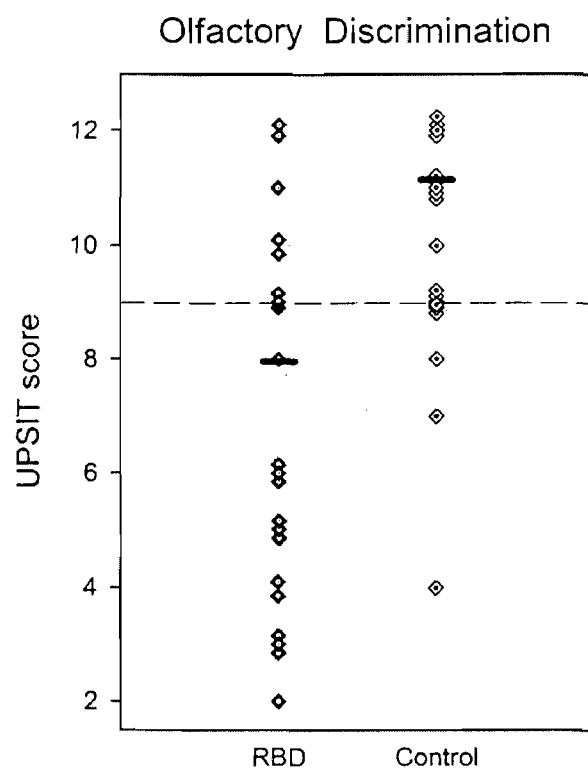


FIGURE 3

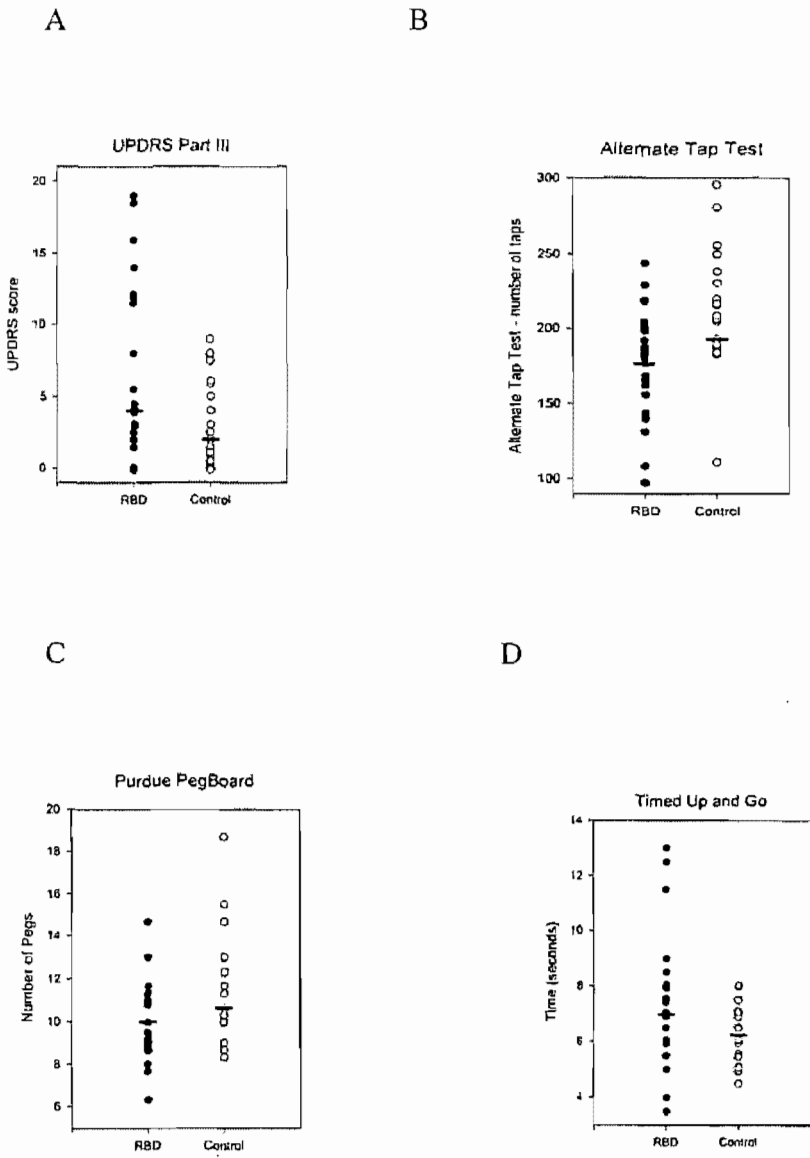
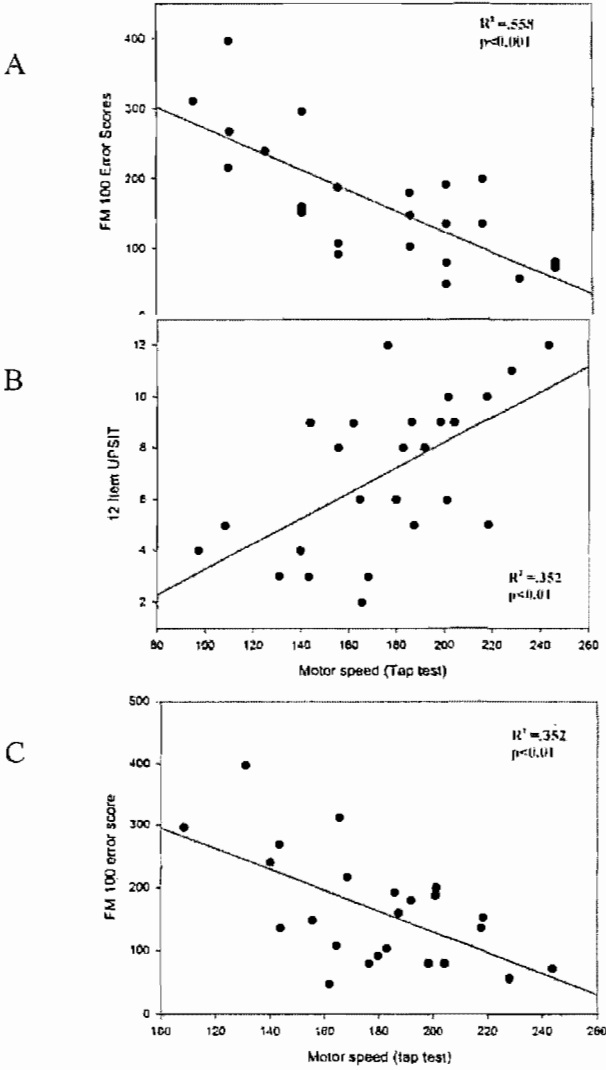


FIGURE 4



4.3. TROISIÈME ARTICLE

EXECUTIVE DYSFUNCTION AND MEMORY IMPAIRMENT IN IDIOPATHIC REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

**Jessica Massicotte-Marquez, BSc;¹ Anne Décary, PhD;¹ Jean-François Gagnon,
PhD;¹ Mélanie Vendette, MSc;¹ Annie Mathieu, MSc;¹ Ronald B. Postuma,
MD;² Julie Carrier, PhD;¹ and Jacques Montplaisir, MD, PhD;¹**

1 Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques,
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Québec, Canada

2 Department of Neurology, Montreal General Hospital, Québec, Canada

Article publié dans Neurology (2008) 70(15), 1250-1257

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Jessica Massicotte-Marquez : Élaboration du protocole, recrutement des participants, évaluation des participants, analyse des données, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit.

Anne Décary : Participation à l'élaboration du protocole, à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Jean-François Gagnon : Participation active à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Mélanie Vendette : Participation au recrutement des participants, à l'évaluation des participants et soutien à la rédaction du manuscrit

Annie Mathieu : Soutient à l'analyse des résultats, à l'interprétation et à la rédaction du manuscrit.

Ron B. Postuma : Participation à l'acquisition des données et soutien à la rédaction du manuscrit.

Julie Carrier : Participation à l'élaboration du protocole, à l'analyse de données, à l'interprétation des résultats et à la rédaction du manuscrit.

Jacques Montplaisir : Chercheur principal de ce programme de recherche.

ABSTRACT

Objective: To compare patients with iRBD on measures of cognitive function and quantitative waking EEG.

Methods: Fourteen patients with iRBD and 14 healthy control subjects matched for age and educational level were studied. Subjects underwent an extensive neuropsychological evaluation and waking EEG recordings.

Results: Compared to controls, patients with iRBD showed a lower performance on neuropsychological tests measuring attention, executive functions, and verbal memory. Moreover, patients with iRBD showed EEG slowing (higher delta and theta power) during wakefulness in all brain areas compared to controls. However, no correlation was found between performance on cognitive tests and quantitative waking EEG in patients with iRBD.

Conclusion: This study shows a co-occurrence of impaired cognitive profile and waking EEG slowing in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder similar to that observed in early stages of some synucleinopathies.

GLOSSARY: **ANOVAs** = analyses of variance; **BDI-II** = Beck-II Depression Inventory; **DLB** = dementia with Lewy bodies; **DRS** = Dementia Rating Scale; **EOG** = electro-oculograms; **FCRTT** = four choice reaction time test; **iRBD** = idiopathic REM sleep behavior disorder; **MA** = microarousals; **MMSE** = Mini-Mental State Examination; **MSA** = multiple system atrophy; **NA** = not applicable; **NS** = not

significant; **PD** = Parkinson disease; **PLMS** = periodic leg movements during sleep; **PLMW** = periodic leg movements during wakefulness; **PSG** = polysomnography; **qEEG** = quantitative EEG; **SWS** = slow wave sleep; **UPDRS** = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; **WAIS** = Wechsler Adult Intelligence Scale

INTRODUCTION

REM sleep behavior disorder (RBD) is a clinical condition that involves intermittent or complete loss of muscular atonia and increased phasic muscle activity during REM sleep leading to excessive motor activity in response to dream content.¹ RBD can be present alone without concomitant disorders; it is then termed idiopathic (iRBD). RBD is also strongly associated with neurodegenerative disorders, such as dementia with Lewy bodies (DLB),² multiple system atrophy (MSA),³ and Parkinson disease (PD).⁴ In these cases, RBD usually precedes by several years the clinical onset of the neurodegenerative disease.⁵ Moreover, patients with iRBD show perceptual, autonomic, and cerebral blood flow abnormalities^{6–8} similar to patients with DLB and PD in their early stages.^{9–11} Taken together, these results suggest that iRBD may be an early sign of evolution toward a neurodegenerative disorder.^{5,12}

The pathophysiology of RBD is unclear. However, brainstem structures known to be implicated in muscle atonia during REM sleep such as the pedunculopontine nucleus, the laterodorsal tegmental nucleus, the locus coeruleus/subceruleus complex, the sublaterodorsal nucleus, and the nigrostriatal system are most likely affected in RBD.^{1,12–15} Interestingly, some of these brain regions are also involved in EEG cortical activation.¹⁶ Using quantitative EEG (qEEG) analyses, we reported slowing of the waking EEG in patients with iRBD characterized by higher theta power in frontal, temporal, and occipital brain regions and lower dominant occipital frequency.¹⁷ Since EEG slowing may be an indicator of impaired cognitive functioning,^{18,19} it has been postulated that iRBD may present with mild cognitive deficits similar to those found in early stages of DLB and PD, including impairments

in executive functions, verbal memory, and visuospatial processing.^{20,21} One study has suggested that even if patients with iRBD do not report substantial cognitive complaints, they nonetheless have poorer performance on cognitive tasks measuring visual-spatial constructional ability and nonverbal learning.²²

The main objective of the current study was to compare patients with iRBD and healthy controls using an extensive neuropsychological evaluation in conjunction with qEEG analysis during wakefulness. We also examined the relationship between cognitive performance and qEEG. We hypothesized that iRBD patients will demonstrate cognitive impairments and waking EEG slowing compared to control subjects. We also predicted that cognitive deficits would be correlated with waking EEG slowing.

METHODS

Subjects

Fourteen men (age range: 52 to 73 years) with polysomnography (PSG)-confirmed iRBD and 14 male healthy control subjects (age range: 51 to 77 years) matched for age and educational level participated in the study. Demographic and clinical information is shown in table 1. Patients were recruited in a prospective fashion at the Centre d'Étude du Sommeil of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Control subjects were recruited through newspaper advertisements and screened over the phone using a health questionnaire. All subjects signed a consent form prior to the study, which was approved by the hospital ethics committee.

Patients had to fulfill standard clinical criteria for RBD²³ and to show excessive phasic or tonic electromyography (EMG) activity during REM sleep defined as tonic chin EMG activity for more than 20% of the total REM sleep episode.^{4,24} All iRBD patients had a complete extensive motor testing including the Unified PD Rating Scale (UPDRS)²⁵ part III to exclude the presence of early manifestations of PD. Each subject was evaluated on two quantitative motor indices. The first one consisted on the timed up and go test, which measures gait and transfer speed.²⁶ Seated in a chair, subjects were asked to rise as quickly as they could, walk 3 meters, turn and return to sit in the same chair (outcome measure = mean time of the two trials performed). Subjects were also instructed to perform the Purdue Pegboard test, which measures fingertip dexterity, gross motor speed and hand-eye coordination for dominant hand, non-dominant hand and finally both hands.²⁷ Each subject had 30 seconds to transfer series of pins from a dish, one at a time, into corresponding holes (outcome measure = mean of the number of pins placed in the three conditions).

None of the patients or control subjects had a history of cardiovascular, neurological, psychiatric, or other sleep disorders. All subjects were screened for dementia and depression according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders-IV.²⁸ Subjects with a score lower than 24 on the MiniMental State Examination (MMSE)²⁹ or with a score lower than one SD of the mean (127/144) on the Dementia Rating Scale (DRS)^{30,31} and as those with a score higher than 14 on the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) were excluded.³² All patients and controls were free of any medication known to influence sleep architecture, qEEG or motor activity for

at least one week before the PSG evaluation and they were instructed to abstain from alcohol and caffeine the day before PSG recordings.

To control for vigilance impairment during neuropsychological assessment, the four choice reaction time test (FCRTT), a sensitive tool to measure attention decrement, was administered to each subject throughout the day (9:30, 11h30, 13:30, and 15h30).^{33,34} The FCRTT consists of a small recording apparatus with, in the upper part, four lights placed in square and, in the lower part, four correspondingly arranged keys. It has 10-minute duration and there is 120 ms between the response and the presentation of the next stimulus. Outcome measures were mean reaction time (trials 1-4). The subjects were requested to sit in a dimly lit room to perform the test and they were asked to press as quickly and as accurately as possible the corresponding key when one of the lights flashes. According to the standard method,³⁴ three practical trials of the FCRTT were administered the day before the neuropsychological assessment to stabilize performance.

----- Insert Table 1 approximately here -----

Procedure

Polysomnographic recordings and scoring

Subjects were recorded in the sleep laboratory for one night, from 10:30 pm to 7:00 am. Sleep was recorded by EEG electrodes C3/A2 and O2/A1, left and right electrooculograms (EOG), chin EMG, and surface EMG of the right and left anterior tibialis muscles to quantified leg movements. A nasal/oral thermistor, thoracic and abdominal movements, and oxymetry were used to screen for sleep apnea syndrome.

Subjects with an apnea index > 5 or a respiratory event index (apneas and hypopneas) > 10 were excluded from the study. A Grass polygraph Model 15A54 amplifier system (bandpass 0.3 to 100 HZ) was used and signals were digitized at a sampling rate of 256 Hz using a commercial software product (Harmonie, Stellate System). Sleep stages were visually scored on computer screens (LUNA, Stellate System) according to the standard method but using 20-s epochs.³⁵ Because RBD is characterized by the loss of REM sleep muscle atonia, REM sleep was scored according to a method developed for RBD which only uses EEG and EOG criteria.²⁴ The same method was used to score REM sleep in control subjects. The following PSG variables were computed: sleep latency (time from light off to the first occurrence of 3 successive epochs of stage 1 or one epoch of any other sleep stage), REM sleep latency, sleep duration, sleep efficiency (total sleep time/total sleep period $\times 100$), percentage of stage 1 and 2, of slow wave sleep (SWS; stages 3 and 4) and REM sleep. Microarousals (MA) were scored on the C3/A2 lead, using the American Sleep Disorder Association criteria,³⁶ and MA index (number of MA per hour of sleep) was determined. Both periodic leg movements during wakefulness (PLMW) index (number of PLMW per hour of wakefulness) and PLMS index (number of PLMS per hour of sleep) were calculated, but subjects were not excluded on the basis of PLMS since this condition is part of the RBD profile and normal ageing.^{37,38}

Waking EEG and spectral analyses

All waking EEG recordings were performed in the morning, 30 minutes after awakening. Subjects were requested to lie in bed with their eyes closed for 10 minutes while their waking EEG was recorded. They were asked to open their eyes

periodically to prevent drowsiness. Waking EEG spectral analysis was performed on the first 96 seconds of artifact-free sections in 12 of the 14 iRBD patients, because two of them had no sufficient valid data, and in all controls subjects. A commercial software program (Harmonie 5.1) computed fast Fourier transforms on 4-second mini-epochs with a cosine window tapering yielding a spectral resolution of 0.25 Hz.

Absolute EEG power was calculated from each of the 16 leads. Since no significant asymmetry in total activity was found, homologous regions were averaged. Five cortical regions were studied: frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8), central (C3, C4), parietal (P3, P4), occipital (O1, O2), and temporal (T3, T4, T5, T6). Spectral power for waking EEG was calculated in five frequency bands, namely: delta (0.5 to 4.0 Hz), theta (4.0 to 8.0 Hz), alpha (8.0 to 13 Hz), beta 1 (13.0 to 22.0 Hz), and beta 2 (22.0 to 32.0 Hz). The delta + theta absolute EEG power for each of the five cortical regions has been used for correlation as a measure of cortical slowing.

Neuropsychological assessment

Neuropsychological tests were conducted in the morning at 9:30. Subjects were allowed to take breaks when needed, in order to maximize performances. All tests were scored according to standard procedures as outlined in test manuals. The test battery, which required approximately 3.0 hours to complete, included two screening tests for global cognitive efficiency, the MMSE²⁹ and the DRS.³⁰ Different cognitive domains have been evaluated: attention, processing speed, working memory, and executive functions. They were assessed by the letter (outcome measure = mean of P, F and L subtest)³⁹ and semantic (subtest of the DRS)³⁰ fluency test, the Similarity

subtest (outcome measure = scaled score), the Digit Symbol subtest (outcome measure = scaled score), and the Digit Span subtest (outcome measure = scaled score derived by the summation of the forward and backward conditions) of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-III.⁴⁰ A modified version of the Stroop color word test was also used.⁴¹ Compared to the original Stroop color word test, this version included a fourth condition, the flexibility subtask, which increased the complexity of the interference subtask by requiring patients to shift between color naming and word reading. This subtask is more sensitive to subtle attentional impairment (outcome measure for interference condition = subtraction of the time needed for Subtask II from that of Subtask III; outcome measure for the flexibility condition = subtraction of the time needed for Subtask II from that of Subtask IV). Moreover, we used the trail making test, part A and B (outcome measure = time in seconds and number of errors).³⁹ We also determined the B/A time ratio score, since it has been proposed that this variable is more sensitive to frontal damage and executive deficit.^{42,43} Verbal memory domain was assessed by the Rey Auditory Verbal Learning Test (outcome measure = trial A1, total words learning over the trials 1 to 5, distracter list B, trial A6 (retention after distracter list), trial A7 (delayed recall after 30 minutes), and correct and false positive recognition conditions).³⁹ Finally, visuospatial functions domain were assessed by the copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure³⁹ (outcome measure = score over 36) and the Block Design subtest (outcome measure = scaled score) of the WAIS-III.⁴⁰

Clinical relevance of cognitive impairment

To attempt to assess the clinical relevance, for each test showing a significant between-group difference, we compared the performance of each subject to the valid normative data (from the literature) except for the semantic verbal fluency and the Stroop flexibility condition because norms were not available (trail making test, part B,⁴⁴ and the B/A ratio;⁴² Similarity subtest of the WAIS-III;⁴⁰ trial A1, total words learning over the trials 1 to 5, distracter list B, trial A6 and correct recognition condition of the RAVLT).³⁹ The following scale to stage the degree of clinical deterioration was used: mild impairment = between 1 and 2 SD from the mean; moderate impairment = between 2 and 3 SD; severe impairment = more than 3 SD.

Statistical analyses

Data were assessed for normal distribution (Shapiro-Wilk test) before performing statistical analysis. Student *t*-tests for independent samples were performed to compare between-group differences on demographic, clinical, PSG, and neuropsychological measures with a normal distribution. For variables that were not distributed normally, the non-parametric Mann-Whitney U test was performed. χ^2 or Fisher's exact tests were used to compare the percentage of impaired iRBD patients and control subjects (based on normative data) for each significant neuropsychological variable. Between-group differences on waking EEG were assessed by two-way analyses of variance (ANOVAs) for the five frequency bands (delta, theta, alpha, beta1, and beta2) with Group as independent factor and the five cortical regions as repeated measures. Huynh-Feldt corrections for sphericity were applied to all repeated measure analyses. Before statistical analyses, a log

transformation was performed on absolute power values in the five frequency bands to normalize data distribution. Finally, associations between significant measures of cognitive performance and clinical, demographic, sleep and qEEGs slowing variables were performed using Pearson product-moment correlations. Only variables which showed significant differences between the groups were tested to minimize the number of correlations. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS Subjects characteristics. No between-group differences were found for age, educational level, depression score (BDI-II), UPDRS part III, Purdue Pegboard, FCRTT, and level of global cognitive functioning (see table 1). A between-group difference was found only for the timed up and go ($U = 17.0$, $p \leq 0.05$); iRBD patients were slower compared to control subjects.

Sleep architecture. No difference between the two groups was observed on either sleep latency, REM sleep latency, sleep efficiency and percentages of stage 1, stage 2, SWS, REM sleep, MA or PLMS index (table 2). A between-group difference was found for sleep duration (t -value = 2.2, $p \leq 0.04$); iRBD patients slept less over the entire night recording than control subjects.

----- Insert table 2 approximately here -----

Neuropsychological evaluation. Between-group differences were obtained for attention, executive functions, and verbal memory (see table 3). The performance of

patients with iRBD was poorer compared to control subjects for the semantic fluency subtest of the DRS (t-value = 2.3, $p \leq 0.03$), the Similarity subtest of the WAIS-III (t-value = 2.1, $p \leq 0.04$), the time of execution on the part B ($U = 50.0$, $p \leq 0.03$) and the B/A ratio score (t-value = -3.8, $p \leq 0.0007$) of the trail making test, and the Stroop flexibility condition ($U = 46.0$, $p \leq 0.05$). For verbal memory, we found poorer performance for patients with iRBD for the trial A1 ($U = 37.5$, $p \leq 0.01$), the total word recalled over the trials 1 to 5 (t-value = 2.49, $p \leq 0.02$), the distracter List B (t-value = 3.7, $p \leq 0.001$), the trial A6 ($U = 50.0$, $p \leq 0.03$), and the correct recognitions condition ($U = 37.0$, $p \leq 0.03$) of the RAVLT.

----- Insert table 3 approximately here -----

Clinical relevance of cognitive impairment. The proportion of patients with iRBD with impaired performance was significantly higher compared to control subjects for the following tests: trail making test, ratio B/A (57% of patients with iRBD vs 7% of control subjects; $p \leq 0.006$); total words recalled over the trials 1 to 5 (36% of patients with iRBD vs 0% of control subjects; $p \leq 0.02$), and the distracter List B of the RAVLT (29% of patients with iRBD vs 0% of control subjects; $p \leq 0.05$) (see table 4). Moreover, the proportion of patients with iRBD with two or more cognitive tests impaired was higher than for control subjects (57% of patients with iRBD vs 14% of control subjects; $\chi^2(1) = 5.6$; $p \leq 0.02$).

----- Insert table 4 approximately here -----

qEEG spectral analyses in wakefulness. qEEG spectral power in the five frequency bands for the five cortical regions is presented in Figure 1. Two-way ANOVAs showed a Group effect for Delta power ($F(1,24) = 9.79$; $p < 0.005$) and Theta power ($F(1,24) = 5.73$; $p < 0.025$). RBD patients had significantly higher delta and theta power compared to control subjects during wakefulness for all cortical regions.

----- Insert figure 1 approximately here -----

Relation between EEG slowing and neuropsychological impairments. No significant correlation was found between neuropsychological performance and age, duration of the disease, UPDRS part III, timed up and go, Purdue Pegboard, or waking EEG slowing findings in patients with iRBD.

DISCUSSION We investigated neuropsychological profile and waking EEG in patients with iRBD and matched healthy subjects. This study provides evidence of poorer cognitive abilities in attention, executive functions, and verbal memory in patients with iRBD and confirms the presence of general waking EEG abnormalities in these patients, as reported before.¹⁷ Our findings also indicate that a significant proportion of patients with iRBD have cognitive impairment in specific domains, despite no reports of cognitive symptoms and measures of global cognitive efficiency (MMSE and DRS) that are in the normal range. Therefore, our results further support

the notion that iRBD is not solely a motor disorder of sleep. Indeed, in many cases, it may represent a very early stage in the development of synucleinopathies, such as PD, DLB and MSA. In fact, EEG slowing,^{17,45} cognitive dysfunction²² as well as autonomic,^{6,37} perceptual,⁶ and cerebral blood flow anomalies^{7,46} are reported in early stages of synucleinopathies.^{8,12} Given our findings, a comprehensive neuropsychological assessment in all iRBD patients may be important for early detection of cognitive abnormalities.

To our knowledge, only one other study has performed neuropsychological assessment in patients with iRBD.²² In contrast to our study, they found visuospatial constructional dysfunction and impaired visuospatial learning in patients with iRBD compared to healthy controls. The different patterns of cognitive impairment observed between the two studies may be attributed to several factors. Some differences could be related to the tests and the variables used. For example, the presence of attention and executive dysfunctions in our study could be related to the choice of variables (B/A ratio of the trail making test and flexibility condition of the Stroop color word test) that have been reported to be more sensitive and specific to detect impairment of these functions.⁴¹⁻⁴³ Moreover, the presence of visual-spatial constructional dysfunctions in the Ferini-Strambi's study could be related to a better performance of their control group on the copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure compared to that of our control group (mean of 34.0 vs mean of 29.4, respectively). Also, we did not detect between-group differences in other tests measuring visuospatial function (e.g. Block Design subtest of the WAIS-III). On the other hand, we cannot exclude that possible differences could be related to sociodemographic

characteristics that differed between the two samples. For example, subjects in our study were exclusively men, were younger, had higher level of education, and had longer disease duration than subjects who participated in the Ferini-Strambi's study. Thus, further research is needed to increase our understanding of the pattern of cognitive dysfunction in iRBD patients and a longitudinal follow-up of these patients is suggested to identify early cognitive predictors of the development of clinical neurodegenerative disease.

RBD is strongly associated with PD and DLB^{2,4} and patients with iRBD are at high risk to develop PD or DLB in the years following the diagnosis of RBD.⁵ Impaired attention and executive dysfunction are cognitive abnormalities frequently reported in PD and DLB and are present even in the early stage of disease.^{20,21} Verbal memory deficits are also present in patients with PD and DLB, but are of lower magnitude than those seen in Alzheimer disease.^{20,21} In fact, the nature of the verbal memory deficit in PD and early stages of DLB may be more related to attentional difficulties, with relative preservation of short and medium term recall as well as recognition.^{20,21} Moreover, the cognitive profile of dementia in association with RBD is similar to that of DLB,^{47,48} and the presence of RBD in PD has been associated with poorer cognitive performance.^{49,50} In our study, patients with iRBD showed poorer performance in trial A1, total word learning over trials 1 to 5, distracter list B, trial A6, and correct recognition of the RAVLT with relative preservation of delayed recall. This pattern of findings seems to suggest the presence of an attentional deficit with higher sensitivity to interference rather than a frank memory alteration.

Results of qEEG analysis during wakefulness are congruent with previous studies showing higher theta power in frontal, occipital and temporal regions in patients with iRBD compared to controls.¹⁷ However, the EEG slowing in the present study seems more severe (higher delta) and more global across the five brain regions. It could be that our patients were at a later evolutionary stage, but since the precise onset of the disease is difficult to determine, we do not know if this could account for the severity of the EEG slowing. Another explanation could be that patients with iRBD had sleep disruption, as evidenced by the shortened sleep duration and the fact that many of patients (9/14) had sleep efficiency below 80%. This raises the concern that vigilance alteration or somnolence might have contributed to the EEG slowing and to the poorer cognitive performance. However, examination of sleep variables such as MA, PLMS, and other sleep variables suggested no sleep disruption or daytime sleepiness. Moreover, the EEG profile obtained differs also from that observed in sleep-deprived subjects⁵¹ and there was no correlation between EEG slowing and sleep duration in our patients. Finally, objective measures of attention decrement and vigilance alteration obtained throughout the day did not differ between patients with iRBD and controls. Hence, it seems more likely that EEG findings were the manifestation of dysfunction of cortical activation similar to that found in neurodegenerative diseases.⁵²

In this study, there were no correlation between qEEG measures and either the duration of RBD, global cognitive measures (MMSE and DRS), timed up and go, sleep duration, or impaired neuropsychological performance. A compensation phenomenon, termed cognitive reserve, has been proposed to explain the discrepancy

often observed between the degree of brain pathology and the expression of clinical symptoms.^{53,54} This mechanism can take many forms, and in the present case, could be explained by the result of “the use of alternative brain networks in the face of progressing pathology”.⁵⁴ This could possibly account for the absence of relationship between our measures. Thus, longitudinal qEEG measures and neuropsychological follow-up with a larger sample is recommended to determine most sensitive and specific neuropsychological tasks that allow us to differentiate patients with iRBD who are most at risk to develop neurodegenerative disease.

The neuronal substrates underlying cognitive and EEG activation impairments in patients with iRBD still need to be elucidated. Brain imaging studies using SPECT⁷ and PET⁴⁶ reported reduced cerebral blood flow in frontal, temporal, and parietal cortical regions in patients with iRBD compared to control subjects. Brain imaging and neuropathological studies also reported neuronal alterations in several subcortical structures, such as substantia nigra, pedunculopontine nucleus, locus coeruleus/subcoeruleus complex, the sublaterodorsal nucleus, and dorsal raphe nucleus.^{12,15} Some of these neuronal systems are implicated in activation of cortical regions.¹⁶ These observations suggest that the disruption of the subcortical-cortical neuronal networks may be the substrate for cognitive and EEG impairment documented in patients with iRBD. However, we cannot exclude a contribution of the presence of neuronal alterations (due to Lewy body pathology and neuronal loss) in limbic, basal forebrain, and cortical regions in iRBD as it has been reported in DLB.^{55,56} Further studies on larger populations of patients with iRBD and using different techniques of investigation will be needed to better understand this issue.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Sylvie Rompré, PSGT, for EEG analysis, Jean Paquet, PhD, for statistical support, and Dominique Petit, PhD, for the review of the manuscript.

REFERENCES

1. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:897-916.
2. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998;51:363-370.
3. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247-252.
4. Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:585-589.
5. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-577.
6. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;66:845-851.
7. Mazza S, Soucy JP, Gravel P, et al. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;67:1618-1622.
8. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology* 2005;64:780-786.

9. Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, Burn DJ, McKeith IG. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004;63:2091-2096.
10. Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1749-1752.
11. Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T, Wüllner U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003;250:1453-1455.
12. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5:424-432.
13. Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, et al. Dopaminergic control of sleep-wake states. *J Neurosci* 2006;26:10577-10589.
14. Eiseensehr I, Linke R, Tatsch K, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 2003;26:507-512.
15. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* Epub 2007 April 5
16. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:136-153.

17. Fantini ML, Gagnon JF, Petit D, et al. Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2003;53:774-780.
18. Williamson PC, Merskey H, Morrison S, et al. Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects. *Arch Neurol* 1990;47:1185-1188.
19. Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, et al. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol* 2006;117:252-268.
20. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-237.
21. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28.
22. Ferini-Strambi L, Di Gioia MR, Castronovo V, Oldani A, Zucconi M, Cappa SF. Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology* 2004;62:41-45.
23. American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
24. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-1374.
25. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB,

26. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-148.
27. Desrosiers J, Hébert R, Bravo G, Dutil E. The Purdue Pegboard Test: normative data for people aged 60 and over. *Disabil Rehabil* 1995;17:217-224.
28. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
30. Mattis S. Dementia Rating Scale: Professional Manual. In: Psychological Assessment Resources. Odessa, FL; 1988.
31. Vangel Jr SJ, Lichtenberg PA. Mattis dementia rating scale: clinical utility and relationship with demographical variables. *Clin Neuropsychol* 1995;9:209-213.
32. Beck AT, Steer RA, Brown GK. The Beck depression inventory. 2nd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.
33. Wilkinson RT, Houghton D. Portable four-choice reaction time test with magnetic tape memory. *Behav Res Methods Instrum* 1975;7:441-446.
34. Glenville M, Wilkinson RT. Portable devices for measuring performance in the field: the effects of sleep deprivation and night shift on the performance of computer operators. *Ergonomics* 1979;22:927-933.

35. Rechtschaffen A, Kales AA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: US Government Printing Office, Public Health Service; 1968.
36. American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15:174-184.
37. Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002;59:1889-1894.
38. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Morettini J. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Mov Disord* 2005;9:1127-1132.
39. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
40. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. San antonio: Harcourt Brace & Company; 1997.
41. Bohnen N, Jolles J, Twijnstra A. Modification of the stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clin Neuropsychol* 1992;6:178-184.
42. Arbuthnott K, Franck J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:518-528.

43. Lamberty GJ, Putnam SH, Chatel DM, Bieliauskas LA, Adams KM. Derived trail making test indices. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1994;7:230-234.
44. Tombaugh TN. Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203-214.
45. Massicotte-Marquez J, Carrier J, Décary A, et al. Slow-wave sleep and delta power in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2005;57(2):277-282.
46. Caselli RJ, Chen K, Bandy D, et al. A preliminary fluorodeoxyglucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behavior. *Sleep* 2006;29:927-933.
47. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology* 1999;52:951-957.
48. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:907-914.
49. Vendette M, Gagnon JF, Décary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* (in press).
50. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:462-466.

51. Broughton R, Hasan J. Quantitative topographic electroencephalographic mapping during drowsiness and sleep onset. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:372-386.
52. Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res* 2004;56:487-496.
53. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448-460.
54. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:374-380.
55. Duda JE. Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17(suppl 1):3-14.
56. Yamamoto R, Iseki E, Marui W, et al. Non-uniformity in the regional pattern of Lewy pathology in brains of dementia with Lewy bodies. *Neuropathology* 2005;25:188-194.

LEGEND

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) and control subjects.

Data expressed as mean \pm SD.

*Student *t* test;

†Non-parametric test (Mann-Whitney U).

N/A = not applicable; NS = not significant; BDI-II = Beck-II depression inventory;³²

UPDRS = the unified Parkinson's disease rating scale;²⁵ MMSE = Mini-mental state examination;²⁹ DRS = Dementia Rating Scale³⁰.

Table 2: Polysomnographic variables of patients with RBD and control subjects.

Data expressed as mean \pm SD.

*Student *t* test;

†Non-parametric test (Mann-Whitney U)

RBD = REM sleep behavior disorder; NS = not significant; MA = micro-arousals; PLMW = periodic leg movements during wakefulness; PLMS = periodic leg movements during sleep

Table 3: Results of neuropsychological tests of patients with iRBD and control subjects.

Data expressed as mean \pm SD.

*Student *t* test;

†Non-parametric test (Mann-Whitney U)

RBD = REM sleep behavior disorder; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale;

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; NS = not significant

Table 4: Number of subjects with impaired performance in each significant neuropsychological test.

No normative data was available for semantic verbal fluency and for the Stroop test flexibility condition.

RBD= REM sleep behavior disorder; WAIS= Wechsler Adult Intelligence Scale;
RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test.

Figure 1: Log-transformed absolute EEG power during wakefulness for all regions.

Log-transformed absolute EEG power during wakefulness for all regions in patients with idiopathic RBD (black bar) and controls subjects (dashed bar).

TABLE 1.

Clinical variables	IRBD	Controls	p Value
No. of subjects	14	14	NA
Age, y ^a	66.6 (7.7)	65.6 (6.5)	NS
Education level, y ^a	12.2 (4.0)	13.5 (3.9)	NS
Disease duration, y ^a	11.2 (6.7)		NA
BDI-II ^b	7.5 (5.2)	4.0 (3.4)	NS
UPDRS part III ^c	4.5 (2.7)	2.7 (1.2)	NS
Timed up and go (sec) ^d	7.7 (1.7)	6.1 (1.2)	<0.05
Purdue Pegboard (no. of pegs) ^e	9.6 (2.2)	10.2 (0.9)	NS
Four-choice reaction time (sec) ^f	736.3 (262.9)	632.3 (165.4)	NS
MMSE ^g	28.0 (0.8)	28.5 (1.5)	NS
DRS ^h	134.4 (5.5)	137.1 (5.2)	NS

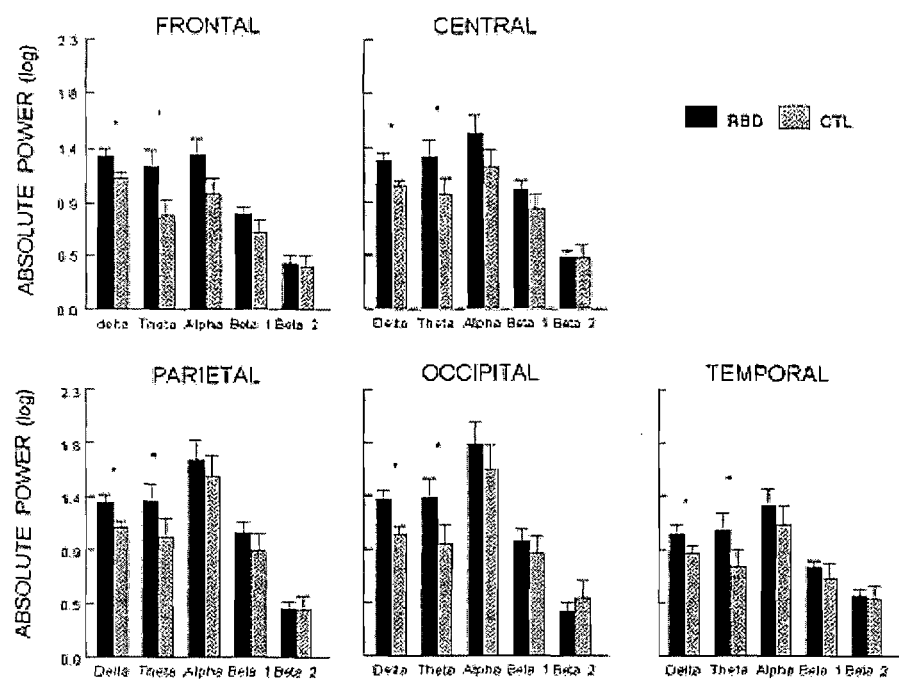
TABLE 2.

Sleep variables	RBD	Controls	p Value
Sleep duration (min)*	347.5 (109.1)	399.9 (47.6)	≤ 0.04
Sleep efficiency (%) [†]	76.1 (12.7)	83.2 (10.9)	NS
Stage 1 (%) [*]	14.1 (5.7)	15.9 (9.6)	NS
Stage 2 (%) [*]	60.2 (6.9)	65.9 (8.5)	NS
SWS (%) [†]	3.8 (5.5)	0.8 (1.2)	NS
REM sleep (%) [†]	22.0 (8.1)	17.5 (4.4)	NS
Sleep latency [*]	27.2 (23.6)	16.14 (15.4)	NS
REM sleep latency [*]	137.3 (110.1)	101.7 (65.8)	NS
MA index (n/h) [†]	12.6 (10.4)	8.4 (5.9)	NS
PLMW index (n/h) [†]	45.7 (35.1)	49.6 (32.5)	NS
PLMS index (n/h) [†]	35.1 (40.5)	30.3 (26.7)	NS

TABLE 3.

Variables by cognitive domains		iRBD	Controls	p Value
Attention, processing speed, working memory, and executive functions				
Verbal fluency	Semantic*	16.5 [3.1]	20.7 [6.2]	≤ 0.03
	Phonemic*	26.1 [11.4]	31.8 [11.7]	NS
Trail making test	Part A [sec]*	43.5 [21.1]	42.9 [15.3]	NS
	Errors part A*	0.0 [0.0]	0.1 [0.3]	NS
	Part B [sec]*	132.6 [59.2]	91.2 [34.2]	≤ 0.03
	Errors part B*	0.7 [1.3]	0.6 [1.1]	NS
	Ratio (B/A) [sec]*	3.2 [0.9]	2.2 [0.5]	≤ 0.0007
WAIS-III	Similarity*	9.5 [1.7]	10.9 [1.9]	≤ 0.04
	Digit Symbol*	7.0 [2.5]	8.8 [3.6]	NS
	Digit Span*	8.8 [2.4]	9.9 [3.6]	NS
Stroop	Interference condition*	65.5 [53.6]	39.0 [22.9]	NS
	Flexibility condition*	26.1 [57.1]	61.3 [29.1]	≤ 0.05
Verbal memory				
RAVLT	Total words of trial 1-5*	35.6 [11.0]	45.5 [9.9]	≤ 0.02
	Trial A1*	4.5 [2.1]	6.0 [1.4]	≤ 0.01
	List B*	4.0 [1.4]	5.7 [1.0]	≤ 0.001
	Trial A6 (retention)*	6.6 [3.7]	9.1 [3.0]	≤ 0.03
	Trial A7 (delayed recall)*	6.2 [3.5]	8.7 [3.8]	NS
	Correct recognitions*	13.0 [2.1]	14.2 [1.7]	≤ 0.03
	False positive recognitions*	2.9 [2.3]	1.4 [1.7]	NS
Visuospatial functions				
Rey-Osterrieth Complex Figure	Copy*	28.1 [4.9]	29.4 [2.9]	NS
WAIS-III	Block Design*	10.7 [2.3]	10.5 [3.8]	NS

FIGURE 1



5. DISCUSSION GÉNÉRALE

Notre programme de recherche comportait trois études distinctes. Dans le cadre de la première étude, nous avons montré que les patients TCSP différaient des sujets contrôles sur le plan des caractéristiques du sommeil. Ainsi, les patients TCSP avaient un pourcentage de SLP plus élevé et, à l'EEG en SL, une hausse de la puissance spectrale pour la bande de fréquence lente delta. De plus, l'étude des sphères sensori-motrices nous a permis de démontrer que les patients TCSP avaient des difficultés lors de la discrimination des spectres de couleurs et de la détection des odeurs, en plus de présenter des signes d'atteintes autonomiques et motrices de type parkinsonien. Finalement, l'évaluation du profil cognitif en lien avec l'activité corticale à l'éveil des patients TCSP révélait qu'ils présentent à la fois des déficits attentionnels et exécutifs, ayant aussi une répercussion sur le plan de la mémoire, et un aussi ralentissement à l'EEG, sans que ces anomalies ne soient reliées entre elles. Ces observations nous ont amenés à postuler que le TCSP pourrait être une condition médicale pouvant évoluer, chez certains patients, vers une MND.

5.1. LE RALENTISSEMENT DE L'ACTIVITÉ EEG DANS LE TCSP : LA CONTRIBUTION DE L'ÉTUDE DU SL

5.1.1. Le SLP dans le TCSP : reflet d'un processus de récupération cérébrale?

Comme d'autres l'avaient rapporté auparavant (Olson et coll., 2000; Schenck et coll., 1993; Sforza et coll., 1997; Oksenberg et coll., 2002; Schenck et coll., 1997; Iranzo et coll., 1998; Fantini et coll., 2003), notre étude des paramètres de sommeil a permis de montrer que notre population de patients TCSP idiopathique présentait un pourcentage de SLP plus élevé que les sujets contrôles, cette différence étant plus prononcée chez les femmes et chez les hommes. Par ailleurs et contrairement aux

rapports antérieurs, nous avons également montré d'autres différences au niveau de l'architecture du sommeil dans le TCSP. De fait, nos patients TCSP idiopathique mettaient plus de temps à s'endormir que les sujets contrôles, comme en témoigne l'augmentation de leur latence au sommeil. Comparativement aux femmes, on notait également que les hommes, atteints ou non du TCSP, avaient un nombre plus élevé d'éveils nocturnes et, par conséquent, un plus grand pourcentage de la phase d'endormissement, c'est-à-dire le stade 1. Ces paramètres n'étaient cependant pas corrélés à l'augmentation du SLP chez nos patients. Aussi, contrairement à ce que d'autres avaient montré (Fantini et coll., 2003), nos patients TCSP avaient un nombre de mouvements périodiques des jambes en sommeil équivalant à celui de nos sujets contrôles.

La comparaison de la quantité de SLP chez un grand nombre de patients TCSP idiopathique à des contrôles nous a permis de confirmer ce que certains avaient déjà observé, soit en comparant leurs patients aux valeurs de référence (Oksenberg et coll., 2002; Olson et coll., 2000; Schenck et coll., 1997; Schenck et coll., 1993) ou à des sujets sains (Iranzo et coll., 1998). D'autres travaux, malgré un pourcentage de SLP qualitativement élevé, n'ont pas trouvé de différences entre leurs patients TCSP et les contrôles, probablement en raison du petit nombre de sujets étudiés (Fantini et coll., 2003; Sforza et coll., 1997). Pour l'ensemble des sujets de notre première étude, le fait que les femmes aient plus de SLP que les hommes est en accord avec la différence sexuelle décrite maintes fois dans la littérature (Hume et coll., 1998; Ehlers et coll., 1997).

Par l'analyse qEEG des périodes de SL, notre première étude a mis en évidence une plus grande puissance spectrale lente delta pour tout l'épisode de SL chez nos patients que chez nos sujets sains, sans qu'aucune autre bande de fréquence soit affectée par le TCSP. Cette activité lente était intimement liée au pourcentage de SLP. De surcroît, en comparant la puissance spectrale delta en fonction des cycles de sommeil, nos résultats indiquaient que la présence élevée de l'activité lente était plus marquée dans le premier tiers de la nuit. Autrement dit, les patients TCSP ont plus de puissance spectrale delta pour l'ensemble du SL d'une nuit, mais ceci à cause d'une augmentation plus importante en début de nuit.

Il a déjà été envisagé, par le passé, que l'augmentation du SLP dans le TCSP puisse refléter un processus de restauration de l'énergie déployée au cours des épisodes d'agitation (Iranzo et coll., 1998; Schenck et coll., 1993). Or, Schenck, après avoir effectué une nouvelle analyse des tracés de sommeil en déterminant le pourcentage de SLP par cycle de sommeil, a invalidé cette hypothèse. De fait, il n'avait pas observé de relation tangible entre le moment d'apparition des ondes lentes et les épisodes d'agitation (Schenck et coll., 1996). Nos données ont également montré que l'augmentation du SLP et de l'activité lente delta se manifestait en début de nuit, avant l'agitation motrice.

Notre premier protocole expérimental nous a ainsi permis de réfuter l'hypothèse d'un processus de récupération post-épisode clinique dans le TCSP. C'est d'ailleurs un fait notoire qu'en condition normale, la proportion des stades au sein d'un même cycle de sommeil varie au fil de la progression de la nuit, le SLP étant prédominant en début

de nuit alors que le SP domine en fin de nuit. Le processus homéostatique régule la quantité de SLP et l'activité delta (Borbély, 1981). Nos résultats pourraient en amener certains à penser que nos patients étaient en privation partielle de sommeil à cause des épisodes d'agitation, ce qui entraînerait la mise en route des processus de genèse de l'activité lente en sommeil afin de favoriser une récupération. Or, en dehors du SLP, rien n'indique que nos sujets étaient en privation partielle de sommeil. D'abord, et contrairement à ce qui est observé chez les sujets âgés en privation partielle de sommeil (Broughton et Hasan, 1995; Carskadon et coll., 1985), nos patients ne se plaignent, ni ne montrent de signes de somnolence, comme l'avaient déjà montré les travaux de Schenck (2002). Ajoutons aussi que notre troisième protocole de recherche incluait des mesures de vigilance diurne et que nos patients TCSP se comportaient de la même façon que les sujets sains, suggérant ainsi une absence d'altération de la qualité de l'éveil. Ensuite, contrairement à la réduction de la latence au sommeil (Borbély et coll., 1981) et l'apparition d'une hausse de la puissance spectrale en SL dans les bandes de fréquences delta, thêta et sigma (12,0 à 14,0 Hz) (Cajochen et coll., 2006; Knoblauch et coll., 2003; Broughton et Hasan, 1995) retrouvées chez les sujets privés de sommeil, nos sujets TCSP montraient une légère augmentation du temps pris pour s'endormir et des changements à l'EEG uniquement dans la bande de fréquence delta.

Afin de pousser un peu plus loin l'investigation des modifications du SL dans le TCSP, nous avons procédé par la suite à l'analyse qEEG du SL au niveau de cinq régions corticales chez 10 hommes atteints du TCSP idiopathique comparés à 10 hommes contrôles (Massicotte-Marquez et coll., 2005). L'analyse préliminaire nous a

électrophysiologiques en SP, nous avons voulu étudier SL afin de voir s'il pouvait être utile pour mieux comprendre la pathophysiologie des MND. Quelques données sont disponibles pour faire état des modifications de l'architecture du sommeil qui sont reliées à une altération du rythme EEG dans ces maladies. Les prochaines sections traiteront des modifications électrophysiologiques en sommeil des principales MND qui ont été associées à la présence d'un TCSP, soit la maladie d'Alzheimer, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystémique afin de pouvoir les comparer aux caractéristiques de sommeil du TCSP.

5.1.2.1. L'architecture du sommeil dans les tauopathies

L'analyse de l'architecture du sommeil a montré par le passé que les tauopathies s'accompagnaient de changements pour certains paramètres de sommeil. Dans la maladie d'Alzheimer, on note une diminution majeure, voire même une absence totale de SLP (Bliwise et coll., 1989; Reynolds et coll., 1985; Martin et coll., 1986; Prinz et coll., 1982; Loewenstein et coll., 1982), une diminution du SP (Montplaisir et coll., 1995), ainsi qu'une altération morphologique des fuseaux de sommeil et des complexes K, tous deux étant également moins nombreux (Montplaisir et coll., 1995; Reynolds et coll., 1988; Prinz et coll., 1982). D'autres travaux, probablement à cause d'un nombre limité de sujets et aussi à cause d'une atteinte moins importante de la maladie, ne sont pas parvenus à confirmer la diminution du SLP (Montplaisir et coll., 1995).

permis d'arriver au même constat : peu importe le cycle de sommeil ou la région cérébrale, les patients TCSP idiopathique ont toujours plus de puissance spectrale dans la bande de fréquence delta que les sujets sains. Par ailleurs, ces données vont à l'encontre d'un processus homéostatique de récupération, ce dernier montrant un rebond d'ondes lentes plus prononcé dans les régions frontales (Cajochen et coll., 2006).

Ainsi, nos résultats fournissent des évidences suggérant un patron d'activation électrophysiologique en SL possiblement anormal dans le TCSP. Nous avons ainsi postulé comme explication que l'atteinte des structures responsables de l'activation corticale pouvait amener une plus grande synchronisation neuronale en raison d'une diminution des afférences corticales excitatrices.

5.1.2. Le SLP dans le TCSP : reflet d'un ralentissement cortical en sommeil?

Les travaux de Fantini en 2003 ont permis de montrer que les patients ayant un TCSP idiopathique présentaient un ralentissement de l'activité corticale à l'éveil qui ressemblait à ce qui est retrouvé dans plusieurs MND, dont la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer (pour une revue, voir Petit et coll., 2004 et Petit et coll., 2005). De plus, les résultats de Fantini (2003) démontraient des anomalies dans le rythme EEG en SP, comme cela avait été rapporté dans la maladie d'Alzheimer (Petit et coll., 1993; 1992). Dans la maladie d'Alzheimer, le ralentissement en sommeil avait été attribué à l'atteinte des structures cholinergiques qui sont aussi impliquées pour la genèse de l'activité corticale en SP. Puisqu'il s'est ainsi avéré possible de vérifier la présence d'anomalies

La seule investigation des composantes électrophysiologiques en SL dans la maladie d'Alzheimer a procédé à l'enregistrement de potentiels évoqués afin de vérifier la capacité neuronale des patients à générer des ondes lentes lors d'une stimulation sonore (Crowley et coll., 2005). Les résultats montraient que les patients généraient moins de complexes K, ondes de fréquence de < 1 Hz (Rechtschaffen et Kales, 1968), d'amplitude moins élevée que ne pouvaient le faire les sujets contrôles. De plus, ces anomalies corrélaient avec la sévérité de la démence. Ainsi, dans la maladie d'Alzheimer, ces atteintes ont été attribuées à une dysfonction des processus physiologiques normalement recrutés pour favoriser la synchronisation corticale.

Ces travaux nous ont conduits à procéder à l'analyse préliminaire de l'EEG quantifié du SL de 7 femmes atteintes d'une maladie d'Alzheimer légère à modérée et de 8 femmes contrôles. Nos données n'ont pu établir de distinction entre ces deux groupes (Massicotte-Marquez et coll., données non publiées). Il est possible, encore une fois, qu'un nombre trop restreint de sujets soit responsable de notre incapacité à observer quoi que ce soit. Par ailleurs, il ne peut être exclu que l'analyse quantifiée montre une activité lente qui est similaire dans les deux groupes, mais d'origine bien différente : représentative du processus homéostatique normal dans le cas des sujets contrôles alors que dans le cas de la maladie d'Alzheimer, elle serait plutôt le reflet d'une grande difficulté neuronale à désynchroniser son rythme de décharges, comme le suggère les données à l'EEG d'éveil. D'autres études sont donc attendues afin de mieux cerner ce phénomène dans la maladie d'Alzheimer.

Dans la paralysie supranucléaire progressive, on observe une réduction de la quantité de sommeil et de son efficacité, ainsi qu'une hausse du nombre d'éveils nocturnes (Montplaisir et coll., 1997). De plus, il existerait une désorganisation de l'alternance des cycles pendant un épisode de sommeil, de même que lors de la succession des stades à l'intérieur d'un même cycle de sommeil. Ceci a été largement attribué à un faible pourcentage de SP, souvent trop minime pour être considéré comme une vraie période de SP. Comme dans la maladie d'Alzheimer, les fuseaux de sommeil et les complexes K sont moins nombreux (Montplaisir et coll., 1997; Aldrich et coll., 1989). Aucune étude ne semble avoir procédé à l'analyse qEEG du SL dans cette MND.

5.1.2.2. L'architecture du sommeil dans les synucléinopathies

Dans la maladie de Parkinson, les résultats sont plus mitigés. D'abord, étant donné que les agonistes dopaminergiques influencent grandement le degré de synchronisation corticale (Gagnon et coll., 2002), un soin particulier doit être pris afin de bien saisir les modifications de l'architecture du sommeil. Chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson qui ne sont pas sous médication, on a d'abord noté une fragilisation du sommeil marquée par un nombre d'éveils nocturnes important et une augmentation du pourcentage de stade 1, en plus d'une réduction du SP (Wetter et coll., 2000). Ceci avait aussi été rapporté chez les patients sous médication, résultats que Garcia-Borreguero a condensés dans une recension de la littérature en 2003. Par ailleurs, les anomalies en SLP sont variables selon les travaux, certains montrant une forte diminution (Kales et coll., 1971; Miele et coll., 1970) alors que d'autres ont trouvé des pourcentages similaires à leurs sujets contrôles (Ferrini-Strambi et al,

1992). Cependant, depuis quelques années, les travaux effectués pour mieux caractériser la maladie de Parkinson, qu'elle soit associée ou non avec un TCSP, sont venus porter un regard nouveau à l'étude de ses paramètres de sommeil. Alors que certains ont rapporté une diminution dans la quantité de SP chez des sujets ne prenant aucune médication (Apps et coll., 1985; Efthimiou et coll., 1986; Emser et coll., 1988), et que d'autres non (Wetter et coll., 2000; Ferini-Strambi et al. 1992), le recours à la méthode de Lapierre et Montplaisir (1992) pour la définition du SP a permis de mieux identifier les altérations de l'architecture dans la maladie de Parkinson. Les travaux de Gagnon (2002; 2003) sont les premiers à avoir investigué le sommeil des patients ayant la maladie de Parkinson, avec ou sans TCSP associé, comparativement à des sujets contrôles. Après avoir déterminé que le tiers de patients ayant une maladie de Parkinson avaient un SP tonique en concomitance (11/33) (2002), Gagnon a noté qu'en séparant les patients sur la base de la présence ou non d'un TCSP, aucun des groupes ne différait en regard de l'analyse des paramètres de sommeil (2003). Notons que même en l'absence d'effet significatif, les patients atteints de la maladie de Parkinson avaient des pourcentages de SLP inférieurs aux contrôles (avec TCSP = 2,4%; sans TCSP = 1,7%; et sujets sains = 3,8%). Ces données contrastent avec celles rapportées précédemment, mais il est possible que la durée et la sévérité de la maladie n'étaient pas assez importantes dans cette étude pour montrer des effets discrets sur les caractéristiques EEG lorsque déterminées visuellement. On ne peut exclure aussi le fait que les patients étaient peu nombreux (7 avec un TCSP et 8 sans TCSP associé) et sous médications, ce à des doses différentes, ce qui pourrait avoir agi comme facteur confondant en interférant avec l'activité EEG.

Fait surprenant, bien que plusieurs études se soient attardées à étudier les phénomènes toniques et phasiques en SP (Boeve et coll., 2001; Boeve et coll., 1998; Tumer et coll., 1997; McKeith et coll., 1996) et la présence élevée d'impatiences musculaires à l'éveil (Boeve et coll., 2001) dans la démence à corps de Lewy, la littérature reste muette quant à de possibles modifications de l'architecture du sommeil dans cette MND. Seule l'équipe de Boeve (2001) a montré que sur 78 patients ayant eu un enregistrement PSG, 73 % d'entre eux avaient une efficacité de sommeil inférieure à 80 % et 74 % des patients avaient des mouvements périodiques en sommeil associés à des micro-éveils, suggérant une fragilisation significative du sommeil. Notons que cette étude ne comportait pas de sujets contrôles aux fins de comparaison.

En ce qui concerne l'atrophie multisystémique, on rapporte aussi une fragilisation du sommeil (Wetter et coll., 2000; Plazzi et coll., 1997) accompagnée d'une diminution importante du SLP (Neil et coll., 1980) et du SP (Manni et coll., 1993; Neil et coll., 1980). Récemment, l'équipe d'Iranzo a comparé les paramètres de sommeil de patients atteints de l'atrophie multisystémique à d'autres ayant une maladie de Parkinson ou un TCSP idiopathique (2005). Comparativement aux patients ayant la maladie de Parkinson, les données révélaient que la durée de sommeil était plus courte et qu'il y avait un nombre de mouvements périodiques en sommeil élevé dans l'atrophie multisystémique, sans différenciation avec les patients TCSP.

5.1.2.3. L'architecture du sommeil dans les MND encore à démystifier

En somme, la littérature témoigne de modifications de l'architecture du sommeil dans les MND, tant pour les tauopathies que pour les synucléinopathies. Or, alors que toutes les études s'accordent pour montrer un profil de perturbations sensiblement le même, surtout au niveau de la consolidation du sommeil, du SLP et du SP, aucune n'a poussé plus à fond l'investigation du SL, sauf celle de Crowley (2005) dans la maladie d'Alzheimer. L'origine de l'apparition des ondes delta en forte proportion dans le TCSP demeure pour l'heure encore inconnue et l'étude de l'architecture du sommeil dans les MND n'est pas parvenue à fournir une argumentation satisfaisante pour comprendre le phénomène. Probablement que l'étude de l'activité qEEG en SL dans les démences devrait être effectuée afin de contribuer à cerner les modifications de l'EEG qui sont invisibles à l'œil nu dans les MND. Ceci pourrait d'ailleurs être vérifié en soumettant les patients TCSP à un protocole de potentiels évoqués pendant le sommeil.

5.1.3. L'activité lente delta en SL dans le TCSP : reflet d'une atteinte dopaminergique?

Certains travaux suggèrent une atteinte du système dopaminergique nigrostrié dans le TCSP qui ressemblerait à celle rapportée dans la maladie de Parkinson (Firbank et coll., 2005; Imon et coll., 1999) et la démence à corps de Lewy (Duda, 2004). Ainsi, on note dans le TCSP une baisse de la liaison de la dopamine avec son transporteur présynaptique (Mazza et coll., 2006; Albin et coll., 2000; Eisensehr et coll., 2000), corrélant avec le degré d'hypotonie musculaire en SP (Mazza et coll., 2006), en plus d'une diminution de l'innervation dopaminergique striatale (Eisensehr et coll., 2000).

L'influence de la dopamine dans la régulation du cycle éveil/sommeil n'est pas encore bien comprise, mais certaines évidences suggèrent qu'elle modulerait en partie le degré de synchronisation corticale. Par exemple, dans la maladie de Parkinson, les travaux effectués ont montré que les agents dopaminergiques administrés influençaient l'architecture du sommeil, notamment le SLP. Ainsi, il a été démontré qu'une faible dose d'agonistes dopaminergiques agissant sur les récepteurs D2 ou D3 pouvaient augmenter la quantité de SLP, alors qu'une dose plus élevée en réduirait le pourcentage durant l'épisode de sommeil (Keating and Rye, 2003; Lagos et coll., 1998). Nous avons donc proposé que les anomalies en SL dans le TCSP puissent partager un lien avec les dysfonctions dopaminergiques mises au jour par les études en imagerie cérébrale.

Les données de la littérature sur la neurophysiologie du SL ont avancé que les systèmes dopaminergique (Dziraza et coll., 2006) et adénosinergique joueraient un rôle modulateur pour l'activation corticale, les deux interagissant négativement (Fredholm et Svenningsson, 2003). Strecker (2000) a bien documenté le phénomène qui propose que l'adénosine, puissant inhibiteur de l'activité neuronale, soit impliquée dans la régulation du cycle éveil-sommeil, mais aussi dans la motricité. En sommeil, lorsqu'administré chez l'animal, ce neuromodulateur accroît le SL (Benington et coll., 1995; Ticho et al, 1991; Radulovacki, 1982). À la fin des années quatre-vingt, Buzsaki (1988) a effectué des travaux montrant une implication des noyaux cholinergiques du télencéphale basal dans la régulation du cycle éveil-sommeil en raison de leur rôle de relai extrathalamique ventral entre les projections de la formation réticulée et le cortex. Plus tard, certains ont observé qu'une hausse du

niveau de concentration de l'adénosine dans les noyaux cholinergiques du télencéphale basal avait pour effet de favoriser la synchronisation corticale et d'accroître la puissance spectrale delta en SLP (Porkka-Heiskanen et coll., 1997; Basheer et coll., 1999). D'autres études, en administrant des agonistes à l'adénosine agissaient spécifiquement sur le récepteur A_1 , ont montré une augmentation de la puissance du spectre de fréquence delta, surtout pour la bande de fréquence de 1 à 2 Hz (Benington, 1995 ; Kodali et coll., 1993). Par ailleurs, d'autres travaux se sont attardés à la vérification des relations entre les récepteurs adénosinergiques A_{2a} et dopaminergiques D_2 , et ils ont noté qu'en plus d'interagir négativement (pour une revue, voir : Fredholm and Svenningsson, 2003 & Rosin et coll., 2003), ces récepteurs partageaient une colocalisation au niveau du striatum (pour une revue, voir Rosin et coll., 2003). Considérant la mise en évidence d'une baisse des récepteurs striataux D_2 dans le TCSP, nous avons postulé que l'augmentation de la puissance lente delta en SL pouvait être intimement liée à une diminution de l'activité dopaminergique, entraînant à une plus grande activité adénosinergique. Étant donné que cette explication était spéculative, puisqu'aucune étude ne s'était penchée sur l'activité adénosinergique striatale, il ne nous avait pas été possible de mieux étayer ce postulat au moment de la parution de notre étude. Tout récemment cependant, des travaux chez l'animal ont montré que les agonistes agissant sur les récepteurs A_{2a} , tant au niveau du télencéphale basal, du cortex, des hippocampes que du striatum, participaient spécifiquement à la désinhibition des neurones impliqués dans la promotion du sommeil (Alam et coll., 2006; Blanco-Centurion et coll., 2006). Ces nouvelles connaissances sur le rôle des récepteurs A_{2a} dans la synchronisation corticale en sommeil supportent nos hypothèses et méritent que les études futures s'y

attardent dans le TCSP. Ceci permettrait de vérifier si la hausse de l'activité lente en SL reflète, en sommeil, les mêmes mécanismes de ralentissement mis en évidence à l'éveil et en SP. Par exemple, en recourant au modèle animal du TCSP, il serait intéressant de quantifier les niveaux de concentration de l'adénosine dans les structures cérébrales. Ou encore, des études en imagerie cérébrale fonctionnelle en sommeil utilisant des marqueurs à l'adénosine et à la dopamine pourraient être faites afin de vérifier leur rôle dans l'activité cérébrale.

5.2. L'ÉTUDE DES FONCTIONS SENSORIELLES, AUTONOMIQUES ET MOTRICES DANS LE TCSP : REFLET D'UNE MND DE TYPE SYNUCLÉINOPATHIE EN PROGRESSION

Le TCSP entretient des liens étroits avec certaines MND qui s'expriment en partie par une atteinte du système dopaminergique. De ce fait, et prenant en considération nos travaux en SL, nous avons voulu examiner dans quelle mesure les dysfonctions dopaminergiques caractéristiques des MND de type synucléinopathie pouvaient jouer un rôle dans la perturbation du fonctionnement sensoriel, autonome et moteur de nos patients TCSP idiopathique.

5.2.1. Perturbation à la discrimination visuelle des couleurs dans le TCSP

Notre deuxième étude révélait, pour la première fois, une symptomatologie associée à la discrimination des couleurs dans le TCSP idiopathique. Les déficits chez nos patients se manifestaient par un score global inférieur à l'échelle de Farnsworth-Munsell 100-hue. Ainsi, les patients TCSP effectuaient plus d'erreurs à la perception des quatre groupes de bandes de couleur (rouge-jaune; jaune-vert; vert-bleu; et bleu-rouge) que les sujets sains. On notait aussi que le nombre d'erreurs était supérieur

pour les spectres jaune-vert et vert-bleu, ceci tant pour les contrôles que pour les patients TCSP. Cette atteinte est sensiblement la même que celle décrite dans la maladie de Parkinson chez des patients diagnostiqués *de novo* pas encore sous médication (Muller et coll., 2003; Rodnitzky, 1998; Muller et coll., 1997; Buttner et coll., 1995).

Chez le sujet sain, le système dopaminergique modulerait l'activité physiologique des photorécepteurs de la rétine de l'œil (Masson, 1993). Ainsi, l'atteinte dopaminergique observée dans la maladie de Parkinson interférerait avec l'activité des cellules ganglionnaires et bipolaires de la rétine impliquées dans la perception des couleurs. Ceci a d'abord été démontré par une diminution de la concentration de la dopamine au niveau des cellulaires rétinienne amacrines (cellules bipolaires) et de la voie visuelle (Harris, 1998). De ce fait, nous avons émis l'hypothèse que l'atteinte du système dopaminergique dans le TCSP puisse être responsable des perturbations de la discrimination des couleurs chez nos patients. Récemment, des données préliminaires ont montré qu'une atteinte caudale du tronc cérébral dans la maladie de Parkinson pourrait entraîner l'apparition de déficits visuels (Kayoma et coll., 2006). Les chercheurs ont ainsi procédé à l'étude de la perception d'une image de couleur présentée aux sujets et de sa persistance sur un fond blanc, quelques secondes après sa disparition. Normalement, les sujets voient l'image d'une couleur complémentaire au sein du spectre de couleur. Les anomalies perceptives s'exprimaient plutôt, chez les patients non traités, par la perception sur le fond blanc, de la même couleur que celle du stimulus présenté tout juste avant. De plus, l'administration d'agonistes dopaminergiques résorbait l'atteinte du traitement des couleurs. Il serait intéressant

d'évaluer l'effet d'agonistes dopaminergiques chez nos patients TCSP afin de vérifier si les déficits visuels, notés dans notre seconde étude, sont peut-être attribuables exclusivement à une diminution de la dopamine et ainsi voir s'ils peuvent être estompés. Cependant, une certaine ambiguïté persiste puisque l'équipe de Vesela n'a pu confirmer nos résultats chez leurs patients Parkinson atteints de stades léger à modéré (Vesela, 2001). Notons toutefois que les données de Buttner (1995) et ceux que nous avons obtenus dans le TCSP montrent des scores similaires entre les deux populations de sujets contrôles, alors que ceux de Vesela (2001) avaient une performance moins bonne. Ainsi, on ne peut exclure que la performance inférieure des contrôles de Vesela soit venue empêcher la mise en évidence d'une perturbation visuelle chez leurs patients. En revanche, une autre explication pourrait être avancée. Étant donné que nos données montrent une hétérogénéité dans les scores individuels, suggérant deux sous-groupes de patients TCSP, l'un atteint et l'autre préservé, il est possible de penser que plusieurs sous-groupes de patients pourraient également se retrouver au sein de la population ayant la maladie de Parkinson. La démonstration d'une distinction entre les patients ayant une symptomatologie à prédominance tremblante comparé à akinéto-rigide plaide en faveur de cette hypothèse (Kumru et coll., 2007). De cette façon, dans l'étude de Vesela (2001) qui ne rapporte pas au préalable le type de symptomatologie prédominante chez leurs patients, on pourrait croire que ces derniers sont simplement moins gravement touchés par la maladie et que pour cette raison, ils n'expriment pas les atteintes qui ont été retrouvées dans les autres études (Muller et coll., 2003; Rodnitzky, 1998; Muller et coll., 1997; Buttner et coll., 1995) et dans la nôtre.

Afin de mieux cerner les perturbations à la perception des couleurs, il serait fort pertinent de vérifier la capacité à effectuer la tâche de Kayoma (2006), de même que celle du Farnsworth-Munsell 100 Hue Test chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avec ou sans TCSP associé. Considérant que ceux ayant aussi le trouble du sommeil montrent à la fois des anomalies à l'EEG et sur le plan neuropsychologique, on pourrait penser qu'ils pourraient être sujets à avoir plus de difficultés à bien discriminer les spectres de couleurs que ceux sans TCSP. L'idéal serait, pour mieux étayer ce postulat, d'effectuer un protocole de suivi des patients TCSP idiopathique en incluant ces tâches afin de vérifier l'évolution des performances. On pourrait alors voir si ceux ayant une atteinte perceptive progressent vers une MND avec troubles perceptifs.

5.2.2. Perturbation à la discrimination olfactive dans le TCSP

Notre seconde étude avait aussi pour objectif de vérifier si les patients TCSP idiopathique présentaient des perturbations à la discrimination des odeurs, comme on l'observe dans la maladie de Parkinson. Au test de l'*University of Pennsylvania Brief Smell Identification Test*, nos patients ont eu un score global inférieur à celui des contrôles. Comme à la discrimination des couleurs, il y avait une grande hétérogénéité des résultats, avec un peu plus de la moitié d'entre eux se situant en dessous du 25^e percentile. Fantini avait, d'abord suggéré, dans une analyse préliminaire de patients TCSP idiopathique dont les données avaient été intégrées dans une recension de la littérature en 2005, que cette parasomnie s'accompagnait d'une atteinte de l'olfaction. Par ailleurs, chez une cohorte de patients TCSP non idiopathique, une seconde étude révélait elle aussi un problème à la discrimination

des odeurs (Styasny-Kolster, 2005). Cette dernière étude montrait des seuils de détection des odeurs anormalement élevés chez plus de 97 % de leurs sujets TCSP, dont 24 des 30 sujets avaient une narcolepsie ou un syndrome d'apnées en sommeil. Notons aussi que 67 % des sujets avaient un score total déficitaire et 63 % ne parvenaient pas à bien identifier les odeurs présentées. En outre, les 6 patients idiopathiques montraient également des perturbations sur toutes les mesures de discrimination olfactive, sans évidence d'anomalie au TEMP. Plus tard, en ajoutant notre cohorte de sujets à celle de Fantini (2005b), il a été possible de corroborer les résultats de notre deuxième chez une plus grande population (Fantini et coll., 2006).

Il existe un modèle neuroanatomique de la pathophysiologie de la maladie de Parkinson décrivant le profil de sa dégénérescence neuronale en 6 étapes que nous décrirons brièvement (Braak et coll., 2003). Les stades 1 et 2 réfèrent à une atteinte de la medulla oblongata (partie inférieure du tronc cérébral) et du tegmentum pontique, les stades 3 et 4 découlent de la perte neuronale qui s'observe au niveau du mésencéphale et du télencéphale basal, et enfin, les stades 5 et 6 résultent des lésions (corps de Lewy et neurites de Lewy) touchant le néocortex. Selon le modèle de Braak, l'atteinte des neurones du bulbe olfactif surviendrait dès le premier stade, soit avant l'atteinte mésencéphalique et l'apparition de la symptomatologie motrice dans la maladie de Parkinson. Ceci suggère que s'il y a bel et bien une relation temporelle entre l'apparition du TCSP et de la maladie de Parkinson (Gagnon et coll., 2007; Iranzo et coll., 2007; Boeve et coll., 2004), nos patients TCSP pourraient être au deuxième stade où des anomalies situées dans la médulla oblongata et dans aux noyaux tegmentaires pédonculopontins sont retrouvées. Étant donné que la

performance de nos sujets TCSP idiopathique est similaire à ce qui a été observé dans les stades initiaux de la maladie de Parkinson (Becker et coll., 2002; Tissingh, 2001; Wenning 1999), ceci appuie l'idée selon laquelle le TCSP serait un stade préclinique d'une MND de type synucléinopathie.

5.2.3. Perturbation des fonctions autonomiques dans le TCSP

Les patients atteints de la maladie de Parkinson, en plus de leur symptomatologie sensorielle, présentent des altérations sur le plan du fonctionnement du système nerveux autonome (Becker, 2002; Chaudhuri, 2001). Notre deuxième étude comportait donc un volet permettant de vérifier si l'examen clinique montrait des similarités dysautonomiques avec ce qui est retrouvé dans la maladie de Parkinson. Les résultats ont montré des problèmes de constipation, des troubles érectiles et une hypotension orthostatique (baisse de la tension artérielle) chez nos patients TCSP. D'autres avaient déjà démontré une faiblesse dans la réponse sympathique en sommeil des patients TCSP idiopathique, que ce soit lors de l'apparition de mouvements périodiques en sommeil (Fantini et coll., 2002; Ferini-Stambi et coll., 1996), à la transition du SL au SP (Lafranchi et coll., 2007) ou pendant un épisode clinique de TCSP (Fantini et coll., 2002; Ferini-Stambi et coll., 1996). Récemment, la scintigraphie cardiaque (TEMP) s'est avérée fort utile pour montrer une diminution du nombre de terminaisons nerveuses cardiaques, perturbation similaire chez les sujets TCSP idiopathique et ceux ayant une maladie de Parkinson, comparativement aux sujets contrôles (Myamoto et coll., 2007). Ces anomalies, retrouvées chez tous les sujets, plaident en faveur d'un lien étroit entre le TCSP et la maladie de Parkinson, mais également pour une dysfonction, dans ces deux maladies, des

systèmes noradrénergiques qui sont impliqués pour l'activation cardiaque (Taki et coll., 2004; Orimo et coll., 1999). Il a donc été suggéré qu'une dégénérescence postganglionnaire des noyaux autonomiques périphériques (Braune et coll., 1999) serait en cours dans le TCSP, comme dans la maladie de Parkinson, peu importe le stade. Ceci fait de l'anomalie dysautonomique un bon candidat en tant que marqueur d'un processus neurodégénératif de type parkinsonien.

5.2.4. Perturbation des fonctions motrices dans le TCSP

Toujours en postulant un lien privilégié entre le TCSP et la maladie de Parkinson (Gagnon et coll., 2007; Iranzo et coll., 2007; Boeve et coll., 2004; Boeve et coll., 2001), nous avons vérifié si des signes discrets d'anomalies motrices étaient détectés à l'examen neurologique standard. Nous avons été les premiers à démontrer que les patients TCSP idiopathique avaient des signes moteurs de type parkinsonien comparables à ceux retrouvés dans la maladie de Parkinson (Koller & Montgomery, 1997; Calne et coll., 1992; Hughes et coll., 1992) et dans la démence à corps de Lewy (McKeith et coll., 2005). Ces signes moteurs se présentaient chez les TCSP par un score global plus élevé à l'échelle 3 (examen moteur) de l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Fahn et Elton, 1987), qui est un outil largement utilisé dans les études sur la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy (Aarsland et coll., 2001). En l'absence d'une symptomatologie motrice évidente cliniquement, des atteintes légères, surtout de type bradykinésie, teintaient le profil de nos patients TCSP idiopathique. Cependant, comme on l'avait noté à l'évaluation des capacités de discrimination visuelle ou olfactive, une grande hétérogénéité des scores caractérisait notre population TCSP. Nous avons aussi procédé à la mesure des performances de

nos sujets dans des tâches motrices standardisées et chronométrées afin de vérifier lesquels d'entre eux montraient les plus grandes perturbations. À l'épreuve des mouvements alternés (en anglais : *alternate tapping*), nos patients TCSP n'arrivaient pas à toucher successivement les 2 disques autant de fois que nos contrôles en raison d'une diminution de la vitesse motrice d'exécution. De plus, dans une épreuve où les sujets devaient se lever, marcher trois mètres et revenir s'asseoir à l'emplacement initial, nos patients montraient de discrètes anomalies au maintien de l'équilibre et à la capacité de transfert de vitesse. Notons qu'à ces épreuves, nos patients, bien qu'ayant des performances inférieures à celles des contrôles, montraient des atteintes beaucoup plus légères qu'aux épreuves de discrimination de couleur et olfactive. Ainsi, même chez des patients TCSP qui ne manifestaient pas de bradykinésie associée à une rigidité, des tremblements ou une instabilité posturale, comme on l'observe dans les cas de Parkinson probable, nos sujets n'ont jamais atteint les seuils du diagnostic clinique lors des tâches motrices. Néanmoins, ces anomalies ressemblent fortement à celles rencontrées dans les phases initiales de la maladie de Parkinson (Kraus et coll., 2000; Montgomery et coll., 2000a; Montgomery et coll., 2000b), de même qu'au parkinsonisme présent dans la démence à corps de Lewy (McKeith et coll., 2005). De ce fait, nous avons suggéré que pour un sous-groupe de patients TCSP, elles pouvaient refléter un signe précoce d'atteinte des structures jouant un rôle dans la motricité et servir de marqueur précoce d'une MND. Cependant, nous devons rester prudents devant l'absence d'une symptomatologie motrice puisqu'elle ne survient pas nécessairement en début d'évolution chez certains patients ayant la maladie de Parkinson (Kraus et coll., 2000; Montgomery et coll.,

2000a; Montgomery et coll., 2000b) et qu'elle suit normalement l'apparition de l'atteinte cognitive dans la démence à corps de Lewy (McKeith et coll., 2005).

5.2.5. Relations entre les mesures sensorielles, autonomiques et motrices dans le

TCSP

Notre seconde étude a permis d'offrir un éclairage nouveau sur les désordres neurologiques présents dans le TCSP qui n'avaient été que très peu, ou pas du tout décrits, avant la publication de nos travaux. Ces derniers sont innovateurs puisqu'ils avancent que des marqueurs précoces puissent servir à identifier les individus à risque de progresser vers une atteinte de type parkinsonien. Il est fort intéressant de noter que les perturbations sensorielles et motrices étaient étroitement liées entre elles, les individus les plus touchés dans un des domaines étudiés montrant également des dysfonctions dans les autres épreuves administrées. Puisque notre protocole a permis de montrer une symptomatologie similaire à celle caractérisant la maladie de Parkinson et, chez certains patients, celle de la démence à corps de Lewy mais dans une intensité moindre, nous avons proposé que pour bon nombre de nos patients, le TCSP pouvait représenter un signe précoce d'une MND de type synucléinopathie en voie d'installation.

5.3. LE TCSP COMME MND DE TYPE SYNUCLÉINOPATHIE : LA CONTRIBUTION DE L'INVESTIGATION NEUROPSYCHOLOGIQUE.

Les travaux antérieurs sur le TCSP ainsi que ceux effectués pour les deux premiers protocoles de recherche de cette thèse, nous ont appelés à considérer la possibilité que les patients TCSP puissent présenter des dysfonctions cognitives détectables lors

d'une évaluation neuropsychologique. Le rationnel sous-jacent reposait, entre autres, sur la démonstration d'un lien entre le TCSP et les MND (Gagnon et coll., 2007; Iranzo et al, 2007; Boeve et coll., 2004), surtout celle de type synucléinopathie et la mise en évidence d'un ralentissement de l'activité corticale à l'éveil (Fantini et la., 2003). De plus, au moment d'élaborer notre protocole de recherche, le fonctionnement cognitif des patients TCSP n'avait été étudié que par deux groupes de chercheurs (Cox et coll., 1990 & Ferrini-Stambi et coll., 2003). Le premier rapportait des données préliminaires montrant que 40 % de leurs patients TCSP avaient des déficits circonscrits en mémoire à court et à long terme pour les sphères visuelle et verbale (Cox et coll., 1990). Le quart d'entre eux présentant aussi une atteinte dans les tâches exécutives. Or, ces travaux qui n'ont été publiés que sous forme de résumé, portaient sur une population non idiopathique et ne comportaient pas de groupe contrôle. La seconde étude, réalisée auprès de 17 patients TCSP idiopathique appariés pour l'âge et le niveau de scolarité, suggérait un dysfonctionnement lors de tâches faisant appel aux habiletés de construction visuospatiales et à la mémoire visuospatiales nécessaires à la réalisation de la copie de la figure de Rey et du test des blocs Corsi (Ferini-Stambi et coll., 2003). Finalement, tout récemment, un autre groupe a pour sa part montré que les patients TCSP idiopathique avaient des difficultés sur le plan mnésique, tant en modalité non verbale (rappel de la figure de Rey) que pour les informations épisodiques (liste de mots et histoires logiques), de même que des dysfonctions attentionnelles et exécutives. Notre troisième étude a voulu corroborer ce phénomène et le mettre en relation au ralentissement de l'activité corticale. Nos groupes étaient constitués de 14 hommes TCSP idiopathique qui étaient comparés à 14 hommes appariés pour l'âge et le niveau de scolarité. L'ordre des

diverses étapes du protocole a été le même pour tous les sujets afin de minimiser les facteurs confondants qui pourraient interférer avec la performance cognitive.

5.3.1. Perturbation des fonctions attentionnelles et exécutives dans le TCSP

Les déficits cognitifs que nous avons mis en évidence par notre troisième étude sont similaires en plusieurs points à ce qu'on retrouve chez les patients atteints de la maladie de Parkinson sans démence (Monchi et coll., 2004; McFadden et coll., 1996; Dubois & Pilon, 1991; Wright et coll., 1990; Cummings, 1988). D'abord, dans une épreuve de fluidité verbale, nos patients évoquaient moins de mots appartenant à une catégorie sémantique (par exemple, items retrouvés dans un supermarché) comparativement aux contrôles. Une tendance similaire avait été rapportée dans l'étude de Ferini-Strambi en 2004, sans qu'elle atteigne le seuil de signification. Par ailleurs, la performance à l'épreuve de fluidité sous contrainte morphologique (par exemple, mot débutant par la lettre P, F ou L) était la même entre nos patients TCSP et les contrôles, ce que d'autres travaux avaient également suggéré (Terzaghi et coll., 2007; Ferini-Strambi et coll., 2004). Notons qu'à cette dernière épreuve, l'étude de Terzaghi (2007) révélait aussi que seulement 2 patients sur 23 avaient un score déficitaire, les autres étant dans la norme pour l'âge. Des données préliminaires que nous allons présenter prochainement dans un congrès (Vendette et coll., 2008), et qui portaient sur l'étude de 50 patients TCSP, ont confirmé l'atteinte de nos patients en fluidité verbale. Tant sous contrainte sémantique que morphologique, les patients parvenaient à évoquer moins de mots appartenant à la catégorie que les sujets sains.

D'un autre côté, nos patients TCSP montraient plus de difficultés dans une tâche mesurant les capacités d'abstraction verbale (sous-test des Similitudes du WAIS- III). Ni Ferini-Strambi (2004) ni Therzaghi n'ont utilisé cette épreuve. Toutefois, Therzaghi a soumis ses sujets à l'épreuve de classification de cartes de Wisconsin et aux matrices de Raven, afin d'étudier le fonctionnement exécutif et le raisonnement non verbal. Seule la performance globale aux matrices de Raven était inférieure chez les patients TCSP, mais ceci en raison de la performance déficitaire de seulement 2 de leurs 23 patients. Étant donné que nous n'avons pas inclus ces mesures, il serait souhaitable de poursuivre l'étude de ces fonctions dans le TCSP.

Au niveau des capacités attentionnelles verbales et en mémoire de travail, nos patients montraient une performance similaire à nos sujets contrôles. Ceci concorde assez bien avec ce qui a été obtenu par Tezaghi (2007) et Ferini-Strambi (2004). Par contre, Terzaghi montrait une atteinte à l'empan visuospatial chez ses patients (2007), ce que nous n'avons pu documenter, étant donné l'absence d'une telle mesure dans notre protocole. Notons que la tâche des blocs de Corsi, utilisée par Terzaghi, comporte un volet attentionnel (empan direct) et un second faisant appel à la mémoire de travail (empan indirect). Comme seul un score global est rapporté, empan direct et indirect combinés, il nous est difficile de savoir si, dans ce cas, on parle d'une atteinte attentionnelle ou de la mémoire de travail dans le TCSP. Il serait intéressant de pousser plus à fond l'investigation de cette sphère dans les études futures, d'autant plus que la mémoire de travail est perturbée dans la maladie de Parkinson (Owen et coll., 1997; Postle et coll., 1997; Fournet et coll., 1996; Wright et coll., 1990; Bradley et coll., 1989; Cumming, 1986).

Sur le plan des capacités de flexibilité attentionnelle, bien que les patients soient en mesure d'effectuer sans erreurs la tâche des tracés A et B, le temps pris par ces derniers pour alterner entre les chiffres et les lettres à la partie B, était prolongé comparativement aux sujets sains. Afin de vérifier si la lenteur psychomotrice interférait avec nos résultats, nous avons eu recours à une mesure plus sensible aux fonctions exécutives (Arbuthnott et coll., 2000; Lamberty et coll., 1994), soit le ratio du temps pris pour effectuer la partie A et B du test (ratio B/A), qui s'est avéré plus petit chez les contrôles. Ferini-Strambi (2004), utilisant un critère de correction dans ses analyses statistiques à 0,004, n'avait pas pu montrer cet effet. Comme les valeurs brutes de leur étude étaient très proches des nôtres, le recours à la mesure du ratio de performance B/A aurait peut-être permis de valider nos résultats. À l'épreuve de Stroop, la performance de nos patients était inférieure à celle de nos contrôles, mais uniquement lors de la quatrième partie qui demande un plus grand effort sur le plan de la flexibilité attentionnelle et l'inhibition de l'interférence (Bohnen et coll., 1992). Ferini-Strambi a soumis ses patients à l'épreuve du Stroop, mais dans sa forme standard à trois planches, sans voir de différence avec les sujets sains (2004). Il est possible que seul un contexte où la demande attentionnelle est accrue, comme c'est le cas avec la version du Stroop dans notre protocole, permette la détection de difficultés autrement imperceptibles (puisque légères) dans le TCSP.

5.3.2. Les fonctions visuo-constructives et visuospatiales préservées dans le TCSP

Contrairement à ce que Cox (1990) a montré à la reproduction de la figure de Rey, les performances de nos patients étaient similaires à celles des contrôles, suggérant ainsi une préservation des capacités visuo-constructives et visuospatiales. Ferini-Strambi (2004)

avait aussi documenté des anomalies lors de la copie de la figure. Notons que leurs sujets contrôles avaient un rendement de loin supérieur à celui normalement observé chez les sujets de près de 70 ans. De leur côté, les sujets de Therzaghi, tant TCSP que contrôles, avaient une performance similaire à celle de nos sujets. Il faut aussi considérer que la figure de Rey ne sollicite pas seulement les habiletés visuo-constructives et visuospatiales, mais aussi les fonctions exécutives puisqu'elle requiert planification et exécution. Ceci est également vrai pour une tâche comme les dessins avec blocs du WAIS-III pour laquelle l'analyse de la performance de nos sujets était normale. Notons cependant que notre étude préliminaire de 50 patients TCSP montrait un score pondéré inférieur aux dessins avec blocs chez nos patients que chez les contrôles (Vendette et coll., 2008). La question d'une possible atteinte des fonctions visuo-constructives et visuospatiales dans le TCSP demeure donc encore controversée. Les études devraient maintenant s'attarder à examiner davantage cet aspect en raison des déficits qui sont rapportés de façon constante dans la démence à corps de Lewy (Simard et coll., 2000; Mori et coll., 2000; Ferman et coll., 1999) et, parfois, dans la maladie de Parkinson (Zgaljardi, 2003; Ferman et coll., 1999; Girotti et coll., 1988).

5.3.3. Perturbation des fonctions mnésiques dans le TCSP : reflet de l'atteinte attentionnelle et exécutive?

Notre protocole de recherche nous a aussi permis d'identifier certaines anomalies d'allure mnésique dans le TCSP idiopathique, mais qui doivent être interprétées à la lumière des évidences d'atteintes attentionnelles et exécutives abordées précédemment. D'abord, l'épreuve des 15 mots de Rey nous a fourni plusieurs indices qui suggéraient une atteinte des capacités mnésiques. Comparativement aux

sujets contrôles, nos patients évoquaient moins de mots après la présentation de la première liste de mots (liste A) ainsi qu'après les cinq essais. À l'apprentissage de la liste d'interférence (liste B), ils montraient une sensibilité à l'interférence proactive, en plus d'une interférence rétroactive où, à la suite à la présentation de la liste B, ils éprouvaient plus de difficultés à évoquer les mots de la liste A appris antérieurement. Toutefois, le rappel des mots de la liste A après délai était similaire aux contrôles, suggérant des capacités d'encodage et de récupération libre de l'information adéquates chez nos patients. Bien que ces derniers montraient une diminution de leur capacité de reconnaître les mots de la liste A parmi des leurres lors de l'étape de la reconnaissance en différé, l'ensemble de nos résultats nous donne à penser que la sensibilité à l'interférence a pu contaminer leur performance mnésique. En contrepartie, l'étude d'une plus grande cohorte de patients TCSP a mis en évidence des déficits également lors du rappel de la liste A après délai et à la reconnaissance, en différé, des mots ne faisant pas partie de la liste A, sans que la reconnaissance des mots appartenant à la liste A ne soit perturbée (Vendette et coll., 2008). Ceci plaide en faveur d'une difficulté à accéder volontairement à l'information en mémoire ainsi qu'une mémoire de source perturbée dans le TCSP, déficits relevant d'une atteinte de type frontale. Ainsi, l'origine des difficultés mnésiques de nos patients semble provenir des difficultés attentionnelles et exécutives que nous avons décrites précédemment.

Par ailleurs, nous avons effectué l'analyse préliminaire de la performance de nos patients TCSP à l'apprentissage des histoires logiques du *Weschler Memory Scale*. Nos données révélaient un rendement similaire entre nos patients et nos sujets sains.

Terzaghi avait pour sa part montré une performance moyenne moins élevée dans son groupe de TCSP (2007). Or, les données disponibles ne nous permettent pas de savoir si le score rapporté est celui pour une ou pour les deux histoires, rappelée(s) en immédiat ou en différé. Il aurait été grandement intéressant d'en savoir plus à ce sujet puisque la performance de nos patients était normale à cette épreuve, peu importe les variables prises en compte (score à la première histoire (A), à la deuxième (B), score aux deux histoires lues une seule fois (A+B), score à la seconde lecture de la deuxième histoire (BB), score global (A+B+BB), rappel des deux histoires (A et B) en différé, épreuve de reconnaissance A et B). Notons que pour l'étude de notre cohorte de 50 patients TCSP, les données révélaient une performance altérée à l'apprentissage de la première histoire (A), sans perturbation à la récupération de cette information en différé (Vendette et coll., 2008).

Ainsi, lorsque le matériel verbal à mémoriser est organisé, notre analyse suggère qu'il devient plus facile pour les patients TCSP de récupérer normalement l'information. L'apprentissage d'une liste de mots sans liens entre eux est favorisé par l'élaboration de stratégies facilitant leur encodage. Cette capacité relève plus de la sphère exécutive que mnésique à proprement dite. Ceci plaide donc en faveur d'un dysfonctionnement exécutif chez nos patients TCSP, comme on l'observe dans la maladie de Parkinson (Dubois et coll., 1991; Green et coll., 2002) ou la démence à corps de Lewy.

En ce qui concerne la mémoire non verbale, seul Terzaghi (2007) montrait un nombre inférieur d'items rappelés en différé par rapport aux sujets contrôles. Il est quelque peu étonnant de constater que 17 des 23 sujets TCSP de Terzaghi ont obtenu des

scores déficitaires au rappel différé de la figure de Rey. De plus, tous leurs sujets qui montraient une diminution de leur performance dans les autres domaines évalués étaient aussi déficitaires au rappel en différé de la figure de Rey, faisant de cette mesure celle qui est la plus sensible au TCSP. Cox (1990), dans son rapport préliminaire, montrait lui aussi des déficits aux rappels en immédiat et différé de la figure de Rey. Nos données ne corroborent pas cette atteinte en mémoire non verbale, nos patients ayant un score moyen en différé supérieur qualitativement à celui des patients de Terzaghi (14,6/36 vs 8.2/36). De façon similaire, l'étude de notre cohorte de 50 sujets TCSP réfute aussi l'hypothèse d'une atteinte de la mémoire non verbale puisque la performance des patients est similaire à celle des contrôles. En contrepartie, l'étude de Ferini-Strambi (2004) ne fournissait aucune donnée sur le rappel de la figure de Rey, tant en immédiat qu'en différé. Il aurait été pertinent de les connaître dans le contexte où il demeure encore certaines incertitudes quant à une atteinte de la mémoire non verbale dans le TCSP. Ajoutons enfin que la performance inférieure des patients de TCSP de Terzaghi (2007) lors des rappels différés de la figure de Rey, suggérant un trouble d'encodage, peut aussi résulter d'un problème de planification et d'exécution lors de la copie du dessin. Étant donné que des déficits attentionnels et exécutifs ont été démontrés, tant par nos travaux que par ceux d'autres études, on ne peut exclure que les déficits en mémoire non verbale relèvent d'eux. Les futures études devront porter une atteinte particulière à cet aspect. Par exemple, elles pourraient recourir à des épreuves qui minimisent la participation des fonctions exécutives dans l'encodage, telle la tâche du *Delayed matching-to-sample* (DSM-48) au cours de laquelle le patient effectue un encodage incident, ou, autrement, en effectuant la copie de la Figure de Rey de façon programmée, c'est-à-dire étapes par étapes selon un ordre préétabli.

5.3.4. Signification fonctionnelle des déficits cognitifs dans le TCSP

Au-delà de la simple comparaison des performances de groupe de nos patients TCSP et de celles des sujets contrôles, nous avons vérifié si les performances individuelles atteignaient des seuils cliniquement significatifs. À l'instar de ce que d'autres ont rapporté (Terzaghi et coll., 2007), notre analyse a montré que les performances individuelles n'étaient pas homogènes et qu'on décelait à certaines épreuves deux sous-groupes de patients, certains atteints et d'autres non. Ainsi, 8 patients sur 14 avaient une atteinte légère à modérée à l'épreuve du tracé A et B (1/14 pour les contrôles), 5 sur 14 à l'apprentissage des mots de Rey en 5 essais (0/14 pour les contrôles) et 4 sur 14 lors du rappel de la liste de mots après présentation de la liste d'interférence (1/14 pour les contrôles). Aucun de nos sujets n'a eu une performance jugée déficitaire cliniquement, c'est-à-dire à 2 écarts-types en dessous de la moyenne des normes disponibles. Enfin, il n'a pas été possible d'établir de corrélation entre les performances des patients TCSP. De fait, nos analyses révélaient qu'il était possible pour nos patients d'avoir à la fois une performance adéquate à certaines tâches, tout en manifestant des perturbations à la réalisation d'autres épreuves. Ainsi, il appert que le TCSP est marqué autant par une hétérogénéité des patients que par une disparité de la performance intrasujet aux diverses épreuves administrées.

La performance neuropsychologique a déjà été associée à la vitesse de l'activité corticale (Babiloni et coll., 2006; Williamson et coll., 1990) ou à la qualité de notre sommeil (Roehrs et coll., 2005). Afin de vérifier le lien entre le ralentissement cérébral à l'éveil, la qualité du sommeil et la performance cognitive, nous avons comparé nos données entre elles. Nous n'avons pas été en mesure d'identifier de corrélation entre elles. Ainsi, en dépit d'une durée

du sommeil plus courte chez nos patients TCSP, nos mesures de vigilance diurne ne fournissaient aucun indice de somnolence chez eux et ne corrélaient pas avec celles de l'EEG quantifié ni de la performance cognitive. Mentionnons qu'aucun autre paramètre de sommeil ne différait entre nos groupes. Ensuite, bien que nous ayons montré un ralentissement de l'activité corticale dans le TCSP, comme d'autres l'avaient fait avant nous (Fantini et coll., 2004), les sujets ralentis n'étaient pas nécessairement ceux qui avaient une moins bonne performance aux tâches neuropsychologiques. Ceci nous a amenés à envisager que des mécanismes de compensation pouvaient être à l'œuvre dans le TCSP, comme cela a été suggéré dans les phases initiales des MND (Scarmeas et Stern, 2004; Stern, 2002). Malgré une atteinte neurophysiologique certaine, d'autres circuits neuronaux pourraient prendre le relais de ceux possiblement atteints par la maladie, de sorte que certains de nos patients continuent à se comporter sur le plan cognitif de façon comparable aux contrôles.

Des données préliminaires que notre laboratoire a présentées récemment sur 50 sujets TCSP montraient que ces derniers présentaient un dysfonctionnement cognitif global, tel que déterminé par le *Dementia Rating Scale* (Vendette et coll., 2008). Lors de notre troisième étude, le score à cette échelle ne permettait pas de distinguer le groupe de TCSP des sujets contrôles. Par ailleurs, l'étude d'un groupe de 50 sujets a permis de corroborer nos résultats sur 14 patients, soit au *Trail Making Test*, à la fluidité verbale sous contrainte sémantique (catégorie) et morphologique (lettres), aux Similitudes du WAIS-III, et démontrait également une diminution de l'empan verbal dans l'ordre indirect et du score total à la copie de symboles du WAIS-III. Sur le plan mnésique, Vendette corroborait aussi les données que nous avons obtenues au rappel des 15 mots de Rey, mais également en

différé et lors de la reconnaissance des mots n'appartenant pas à la liste A. Et cette fois, avec plus de sujets, la performance était altérée à l'apprentissage des histoires verbales logiques, comme le suggéraient les travaux de Terzaghi (2007). Enfin, la performance des patients TCSP aux dessins avec blocs suggérait une atteinte dans le TCSP, soit d'ordre visuo-constructive et visuospatiale ou une dysfonction exécutive.

Dans cette optique, il devient impératif de suivre un plus grand nombre de patients TCSP idiopathique à long terme afin de pouvoir identifier ceux qui évolueront, ou non, vers une MND. Mais encore, il faudrait pouvoir vérifier si les mesures sensorielles, autonomiques et motrices obtenues à la seconde étude partagent des liens avec nos données à l'EEG et aux épreuves neuropsychologiques. Nous pourrions alors possiblement identifier des marqueurs sensibles à la détection des individus vulnérables à développer une atteinte cognitive. Enfin, notre laboratoire a rapporté des anomalies au TEMP qui se manifestaient par une hyperperfusion bilatérale du putamen et de la portion antérieure du pont, ainsi qu'une hypoperfusion bilatérale frontale et temporale (Mazza et coll., 2006). Les 8 patients de cette étude ont tous participé à la troisième étude de cette thèse. Il est fortement recommandé de mettre ces mesures de perfusion cérébrale en lien avec les données obtenues à l'EEG et aux épreuves cognitives. Ceci pourrait nous fournir un nouvel éclairage sur les relations entre le fonctionnement cérébral et cognitif, qui n'a pas encore fait l'objet d'étude systématique.

5.3.5. Les déficits cognitifs dans le TCSP : reflet d'une démence à corps de Lewy en progression?

L'évaluation neuropsychologique effectuée chez nos 14 patients TCSP idiopathique révélait une atteinte variable des sphères exécutives et qui pourraient être le reflet d'une atteinte sous-cortico-frontale impliquant les noyaux gris centraux et les lobes frontaux. Cette dernière caractérise bien le profil cognitif des patients atteints de la maladie de Parkinson, qu'ils aient ou non une démence associée (Sinforiani et coll., 2006; Lenin and Katzen, 2005; Janvin C 2003). De plus, notre laboratoire a montré récemment que les patients ayant la maladie de Parkinson sans démence avec un TCSP avaient un EEG ralenti et montraient des anomalies sur le plan cognitif, alors que ceux sans TCSP se comportaient comme les sujets sains (Vendette et coll., 2007).

Le suivi de patients ayant la maladie de Parkinson a montré par le passé que ceux ayant une atteinte exécutive, comme aux épreuves de fluidité verbale ou encore en mémoire verbale, étaient ceux qui étaient les plus susceptibles d'évoluer vers une démence, souvent de type démence à corps de Lewy (Noe et coll., 2004; Aarsland et coll., 2003; Levin et coll., 2002). À la lumière des résultats obtenus dans la troisième étude, il nous apparaît que les déficits cognitifs légers de nos patients TCSP étayent notre hypothèse de départ qui suggère que le TCSP serait une manifestation précoce d'une MND de type synucléinopathie. De plus, considérant le fait que l'atteinte cognitive est similaire à la fois chez les patients TCSP idiopathique ayant évolué vers une MND (Iranzo et coll., 2007), chez ceux ayant une maladie de Parkinson sans démence (Vendette et coll., 2007; Sinforiani, 2006; Emre, 2004) et chez ceux affectés par la démence à corps de Lewy (McKeith, 2003; Ferman2002; Ferman 1999), nous

postulons qu'il existerait un lien entre les bases neurophysiologiques du TCSP et de la démence à corps de Lewy. Conséquemment, on ne peut exclure qu'une démence à corps de Lewy puisse se juxtaposer à une symptomatologie de type parkinsonien dans certains cas, et mener vers une atteinte cognitive. Étant donné que le TCSP précède les synucléinopathies dans nombre de cas, nous avançons qu'il est possible que pour certains patients TCSP idiopathique, le trouble du sommeil constitue un prodrome menant à une démence à corps de Lewy avec parkinsonisme associé.

5.4. LA PATHOPHYSIOLOGIE DU TCSP ENCORE À ÉLUCIDER

5.4.1. Les études animales

Les mécanismes pathophysiologiques du TCSP demeurent à préciser. On avait d'abord proposé que la perte de l'hypotonie musculaire en SP résulte d'un défaut d'inhibition des motoneurones spinaux. Des études chez des chats lésés et l'association fréquente du TCSP avec des MND caractérisées par une atteinte du tegmentum mésopontique ont démontré le rôle déterminant d'une atteinte des noyaux tegmentaires pédonculopontins et des noyaux tegmentaires latérodorsaux du système réticulaire pour la perte de l'hypotonie musculaire en SP (Gagnon et coll., 2007; Gagnon et coll., 2002a). Parallèlement, un dysfonctionnement au niveau du locus coeruleus et du raphé dorsal a été suggéré afin d'expliquer l'augmentation de l'activité EMG phasique en SP et les agissements moteurs du TCSP (Uchiyama et coll., 1995; Schenck et coll., 1997b; Turner et coll., 2000). Conséquemment, les cellules monoaminergiques SP-inhibitrices qui y sont localisées au niveau du locus coeruleus et du raphé dorsal seraient moins nombreuses, ce qui entraînerait une

hyperactivation des cellules cholinergiques mésopontiques SP-excitatrices, d'où l'augmentation de l'activité EMG phasique. Toutefois, le système monoaminergique ne se projette pas au niveau caudal donc sa lésion ne peut expliquer la perte de l'hypotonie musculaire (Gagnon et coll., 2002a). On a ensuite postulé qu'un dysfonctionnement du système nigrostrié pourrait jouer un rôle dans la perte de l'hypotonie musculaire (Rye et coll., 1997 & Rye et coll., 1999). Une perte neuronale dopaminergique au niveau du striatum dorsal entraînerait une augmentation de la décharge phasique du globus pallidus interne en raison de la diminution des efférences striatales inhibitrices. Puisque le globus pallidus interne, alors trop excité, se projette sur les noyaux tegmentaires pédonculo-pontins et les noyaux tegmentaires latérodorsaux, il inhiberait ces deux noyaux de façon excessive. Ceci aurait pour effet de ne pas inhiber les interneurons de la moelle, entraînant ainsi une incapacité à produire l'hypotonie musculaire normalement présente en SP. Cependant, l'implication unique d'un déficit dopaminergique ne peut expliquer à lui seul le développement du TCSP, car ce ne sont pas tous les patients atteints de la maladie de Parkinson qui présentent ce trouble du sommeil (Gagnon et coll., 2002b & Schenck et Mahowald., 2002).

5.4.2. Les études chez l'humain

Chez l'humain, les données neuroanatomiques provenant de l'autopsie de patients atteints du TCSP suggèrent une atteinte du locus coeruleus, du peri-locus coeruleus- α et de la substance noire (Gagnon et coll., 2007; Boeve et coll., 2007; Kunz et Bes, 1999; Schenck et Mahowald, 1996; Uchiyama et coll., 1995; Hendricks et coll., 1989; Hendricks et coll., 1981; Webster et Jones, 1988; Jones et Webster, 1988; Sakai,

1985; Jones et Webster, 1977). De plus, pour seulement certains sujets, on rapporte une atteinte du raphé dorsal, du noyau dorsal du vague, des noyaux gigantocellulaires et des noyaux tegmentaires pédonculopontins. Ces structures établissent des connexions avec les noyaux gris centraux et les structures du système limbique qui seraient possiblement impliquées elles aussi dans la pathophysiologie du TCSP (Mahowald et Schenck, 2005). L'examen en imagerie par résonance magnétique cérébrale montre généralement une absence d'anomalie morphologique (Olson et coll., 2000). Par ailleurs, l'imagerie cérébrale fonctionnelle a montré une baisse de la perfusion cérébrale dans les régions frontales et temporales bilatéralement et une augmentation de la perfusion dans la portion antérieure du pont et pour le putamen droit et gauche Mazza et coll., 2006). De plus, certains travaux ont montré une diminution de la perfusion corticale dans le TCSP (CAselli et coll., 2006). À la tomographie par émission de positons, on note plus spécifiquement une diminution de la transmission dopaminergique au niveau du striatum, soit par une baisse des transporteurs présynaptiques (Eisensehr et coll., 2000) ou par une baisse de l'innervation dopaminergique nigrostriée (Albin et coll., 2000).

Il est reconnu que certaines des structures impliquées dans les processus d'hypotonie musculaire en SP énumérées ci-haut jouent aussi un rôle dans les processus d'activation corticale. Ceci suggérerait qu'une atteinte de ces structures puisse entraîner un défaut d'activation corticale dans le TCSP, ce qui a été rapporté par les travaux de cette thèse et ceux de Fantini en 2004. De fait, les noyaux tegmentaires pédonculopontins et les noyaux tegmentaires latérodorsaux, le locus coeruleus et le

système nigrostrié exercent une influence sur l'activation du cortex cérébral et ce, par l'intermédiaire de plusieurs structures, mais également par des projections directes. À l'éveil, les régions du noyau tegmentaire pédonculopontin et du locus coeruleus de la formation réticulée ascendante activatrice représentent les sources principales d'acétylcholine et de noradrénaline, dont la diminution réduit l'activation corticale (Kleiner et coll., 1996 & Berridge et coll., 1993). On ne peut toutefois attribuer l'entière responsabilité de l'activation corticale à l'éveil à ces structures, car leurs lésions seraient compensées par d'autres mécanismes (Jones, 2005). Hormis la région du noyau tegmentaire pédonculopontin et du locus coeruleus, le système dopaminergique nigrostrié est lui aussi impliqué dans la modulation de l'éveil. En SP, seuls les systèmes cholinergiques du télencéphale basal et des noyaux tegmentaires pédonculopontins et noyaux tegmentaires latérodorsaux participent à l'activation corticale, les autres systèmes étant silencieux. L'activité électrique lors du SL prend naissance dans le noyau réticulaire thalamique et implique la mise en branle de circuits thalamo-corticaux. Ainsi, le noyau réticulaire thalamique émet périodiquement des potentiels d'action qui influencent les neurones thalamiques qui vont à leur tour hyperpolariser les neurones du cortex de façon cyclique. Le noyau réticulaire du thalamus est sous le contrôle inhibiteur des réseaux de l'éveil, dont l'acétylcholine, l'histamine et la noradrénaline. On a donc suggéré que le fait qu'il y ait moins d'excitation à l'éveil dans le TCSP, tel que montré par le ralentissement à l'EEG d'éveil, puisse favoriser une plus grande synchronisation neuronale en sommeil, d'où l'augmentation du SLP et de l'activité à ondes lentes delta.

En somme, nos études ont montré des changements dans le rythme d'activité corticale dans les trois états de vigilance et, pour le moment, il nous est impossible de déterminer quelles structures sont impliquées assurément pour la survenue du TCSP et expliquer les déficits multidimensionnels que nous avons mis en évidence.

5.4.3. Un nouveau modèle de la pathophysiologie du TCSP

Boeve a proposé récemment un nouveau modèle de la pathophysiologie du TCSP (2007) (voir figure 3). Ce modèle tient compte de l'association entre le TCSP et les synucléinopathies et la tendance pour les patients TCSP à évoluer vers une atteinte de type parkinsonien. De plus, ce modèle a considéré le système de Braak qui hiérarchise les atteintes neuroanatomiques caractérisant la maladie de Parkinson. Bien que les auteurs mentionnent que le modèle proposé est toujours incomplet, on y suggère néanmoins un rôle déterminant à une nouvelle structure, le noyau sublatérodorsal au niveau du tegmentum pontique (ou son équivalent chez l'humain qui n'a pas encore été déterminé). Ce dernier projette vers les interneurons de la moelle de deux façons : directement ou indirectement, via la formation réticulée magnocellulaire qui diminuerait l'inhibition des interneurons. Puisque le noyau sublatérodorsal, structure de type SP-excitatrice, reçoit des afférences des structures SP-inhibitrices, sa lésion empêcherait les processus d'hypotonie de s'activer normalement. Dans le TCSP, pour que la symptomatologie se manifeste, les auteurs proposent qu'il faille qu'un nombre suffisant de neurones du noyau sublatérodorsal soit dégénéré, ce qui pourrait survenir hypothétiquement au stade 2 de Braak. Notons que plusieurs autres structures sont encore à définir, comme les générateurs de la motricité (en anglais : *locomotor generators*). Comme le mentionnent les auteurs, le

fait de ne pas connaître ces structures nous empêche de saisir les raisons pour lesquelles les comportements moteurs seront engendrés au cours d'un épisode de TCSP. Par ailleurs, ce modèle offre peu d'explications tangibles concernant l'apparition de rêves vigoureux et vifs dans le TCSP, sauf en postulant que le fait de présenter du tonus en SP et d'avoir une commande locomotrice émanant des générateurs de la motricité amène le dormeur à rêver en lien avec les stimuli physiques qu'il autoproduit, c'est-à-dire ses propres mouvements. Et enfin, on ne parvient pas encore à saisir l'atteinte responsable du ralentissement de l'activité corticale ni des dysfonctions cognitives.

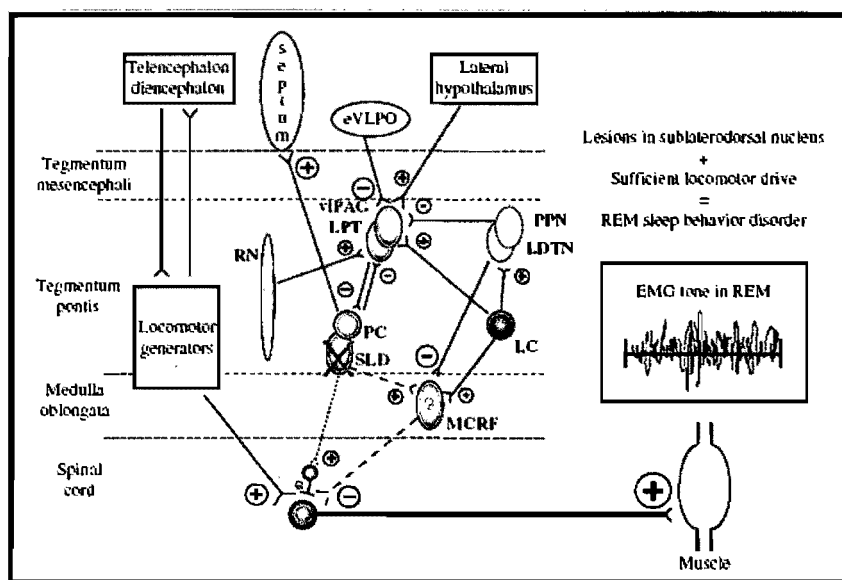


Figure 3 : Modèle de la pathophysiologie du TCSP de Boeve (2007)

Légende : eVLPO = partie externe du noyau ventrolatéral de la région préoptique; PPN = noyau pédonculo-pontin; LDTN = noyau tegmentaire latéro-dorsal; LC = locus coeruleus; vLPAG = partie ventrolatérale de la substance grise périaqueducata; LPT = tegmentum pontique latéral; PC = pré-locus coeruleus; SLD = noyau sublatérodorsal; MCRF = formation réticulée magnocellulaire; RN = noyau du raphé

La pathophysiologie de la maladie de Parkinson sans démence reste elle aussi à élucider. Cependant, on observe d'abord une atteinte des circuits sous-cortico-frontaux provenant de l'atteinte mésencéphalique amenant une diminution des afférences dopaminergiques (Rye, 1997; Rye et coll., 1997; German et coll., 1992 ; Zweig et coll., 1989; Nakano & Hirano, 1984). Plusieurs autres systèmes sont également perturbés dans la maladie, dont le système noradrénergique du locus coeruleus, le système cholinergique du noyau basal de Meynert et des noyaux tegmentaires pédonculopontins et latérodorsaux. On ne connaît pas encore le rôle du noyau sublatérodorsal dans cette maladie, mais il est fort plausible qu'il y joue un rôle chez les patients qui ont aussi un TCSP associé. Par ailleurs, les études mettent aussi en évidence les mêmes altérations du métabolisme sanguin cérébral que celles décrites dans le TCSP (Firbank et coll., 2005; Imon et coll., 1999). Il apparaît donc que plusieurs rapprochements peuvent être faits entre le TCSP et cette MND afin d'expliquer leur survenue et leur symptomatologie. L'étude du TCSP en tant que signe annonciateur de la démence à corps de Lewy offre de belles opportunités pour mieux comprendre sa pathophysiologie, son évolution, son traitement et même sa prévention.

6. CONCLUSION

Les travaux qui ont été réalisés pour cette thèse avaient pour objectif principal l'étude des sujets atteints du TCSP idiopathique en adoptant une approche de recherche multidimensionnelle.

Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier si nos patients TCSP idiopathique montraient bel et bien des anomalies au niveau de l'architecture du sommeil et, plus spécifiquement du SLP. Nous avons ensuite examiné les fonctions motrices et sensorielles afin de vérifier si nos patients TCSP idiopathique manifestaient des signes discrets pouvant suggérer un début d'atteinte neurodégénérative. Au final, nous avons procédé à une investigation neuropsychologique standard, précédée par un enregistrement d'une nuit de sommeil et l'acquisition d'un EEG à l'éveil en matinée, afin de déterminer le profil cognitif des patients TCSP idiopathique et de le mettre en relation au ralentissement de l'activité corticale.

Nous avons noté des changements dans les enregistrements de sommeil et d'éveil, sans que nos patients TCSP idiopathique ne rapportent de plaintes à propos de leur sommeil et de leur vie diurne. Nous avons aussi montré des anomalies à la discrimination des odeurs et des couleurs, de même qu'à l'exécution des épreuves motrices standardisées administrées. Enfin, nous avons confirmé les anomalies à l'EEG à l'éveil chez des patients TCSP idiopathique et nous avons mis en évidence des dysfonctions cognitives sur le plan attentionnel et exécutif, sans pouvoir relier ces mesures entre elles.

Tant les composantes électrophysiologiques à l'éveil qu'en en sommeil, que les fonctions sensorielles, motrices et cognitives mises à l'étude dans le TCSP idiopathique montrent de nombreuses caractéristiques similaires à ce qui est observé dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. De ce fait, il a été proposé que le TCSP représenterait un stade initial d'une MND de type synucléinopathie, pouvant évoluer vers une démence de type corps de Lewy avec parkinsonisme.

Les études futures devraient se pencher plus en profondeur sur l'investigation du TCSP en tant que signe préclinique d'un processus neurodégénératif afin de préciser son profil évolutif. Ceci permettra de mieux connaître les mécanismes sous-jacents au TCSP et aux maladies auxquelles il est fréquemment associé, en plus d'ouvrir la voie au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

7. RÉFÉRENCES

(INTRODUCTION, RECENSION DE LA LITTÉRATURE ET DISCUSSION)

- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T. & Larsen, J.P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1215-1220.
- Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T & Wüllner U. (2003). Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 250: 1453-1455.
- Alam, N., Szymusiak, R & McGinty, D. (2006). Adenosinergic regulation of sleep: multiple sites of action in the brain. *Sleep* 29(11): 1384-1385.
- Albin, R.L., Koeppe, R.A., Chervin, R.D., Consens, F.B., Wernette, K., Frey, K.A. & Aldrich, M.S. (2000). Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 55(9): 1410-1412.
- American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. 1994. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. (2005). The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2^e ed. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Apps, M.C., Sheaff, P.C., Ingram, D.A., Kennard, C. & Empey, D.W. (1985). Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 1240-1245.

- Arbuthnott, K. & Franck, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 22: 518-528.
- Arnulf, I., Merino-Andreu, M., Bloch, F., Konofal, E., Vidailhet, M., Cochen, V., Derenne, J.P. & Agid, Y. (2005). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep* 28(3): 349-54.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118: 273.
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., Frisoni, G., Hirata, K., Lanuzza, B., Miniussi, C., Moretti, D.V., Nobili, F., Rodriguez, G., Romani, G.L., Salinari, S. & Rossini, P.M. (2006). Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol* 117: 252-268.
- Barber, P.A., Varma, A.R., Lloyd, J.J., Haworth, B., Snowden, J.S. & Neary, D. (2000). The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand* 101(1): 53-56.
- Basheer, R., Porkka-Heiskanen, T., Stenberg, D. & McCarley, R.W. (1999). Adenosine and behavioral state control: adenosine increases c-Fos protein and AP1 binding in basal forebrain of rats. *Brain Res Mol Brain Res* 73(1-2): 1-10.
- Becker, G., Muller, A., Braune, S., Büttner, T., Benecke, R., Greulich, W., Klein, W., Mark, G., Rieke, J. & Thümler, R. (2002). Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 249(suppl 3): III/40–III/48.

- Behnke, S., Berg, D. & Becker, G. (2003). Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? *JNeurol* 250(supp1): I24-27.
- Benington, J.H., Kodali, S.K., & Heller, H.C. (1995). Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res* 692(1-2): 79-85.
- Berger, H. (1929) Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *J Psychol Neurol* 40: 160-179.
- Bernath, O. & Guilleminault, C. (1999). Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in PD. *Neurology* 52(9): 1924.
- Blanco-Centurion, C., Xu, M., Murillo-Rodriguez, E., Gerashchenko, D., Shiromani, A.M., Salin-Pascual, R.J., Hof, P.R., & Shiromani, P.J. (2006). Adenosine and sleep homeostasis in the Basal forebrain. *J Neurosci* 26(31): 8092-8100.
- Bliwise, D.L. (2005). Normal aging. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds) *Principles and Practice in Sleep Medicine*. 4^e ed. (pp. 24-38). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Kokmen, E., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Parisi, J.E., Olson, E.J. & Petersen, R.C. (1998). REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 51(2): 363-370.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Lucas, J.A. & Parisim J.E. (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 16: 622-630.

- Boeve, B.F., Silber, M.H., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Ferman, T.J., Benarroch, E.E., Schmeichel, A.M., Smith, G.E., Petersen, R.C., Ahlskog, J.E., Matsumoto, J.Y., Knopman, D.S., Schenck, C.H. & Mahowald, M.W. (2003). Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 61(1): 40-5.
- Boeve, B.F., Silber, M.H. & Ferman, T.J. (2004). REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Geriatr Psychiatry Neurol* 17(3): 146-157.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Saper, C.B., Ferman, T.J., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Benarroch, E.E., Ahlskog, J.E., Smith, G.E., Caselli, R.C., Tippman-Peikert, M., Olson, E.J., Lin, S.C., Young, T., Wszolek, Z., Schenck, C.H., Mahowald, M.W., Castillo, P.R., Del Tredici, K. & Braak, H. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130(Pt 11): 2770-2788.
- Bohnen, N., Jolles, J. & Twijnstra, A. (1992). Modification of the stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *Clin Neuropsychol* 6: 178-184.
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S. & Onofrj, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 131(Pt 3): 690-705.

- Borbely, A.A., Baumann, F. , Brandeis, D., Strauch, I. & Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51(5): 483-495.
- Borek, L.L., Kohn, R. & Friedman, J.H. (2006). The phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(2): 198-202.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197–211.
- Braune, S., Reinhardt, M., Schnitzer, R., Riedel, A., & Lucking, C.H. (1999). Cardiac uptake of [^{123}I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 53: 1020–1025.
- Briel, R.C, McKeith, I.G., Barker, W.A., Hewitt, Y., Perry, R.H., Ince, P.G. & Fairbairn, A.F. (1999). EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66(3): 401-403.
- Broughton, R. (1982). Pathophysiology of enuresis nocturna, sleep terrors and sleepwalking: current status and the Marseilles contribution. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (35):401-10.
- Broughton, R. & Hasan, J. (1995). Quantitative topographic electroencephalographic mapping during drowsiness and sleep onset. *J Clin Neurophysiol*. 12:372-386.
- Burns, J.W., Consens, F.B., Little, R.J., Angell, K.J., Gilman, S. & Chervin, R.D. (2007). EMG variance during polysomnography as an assessment for REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 30(12): 1771-8.

- Büttner, T., Kuhn, W., Müller, T., Patzold, T., Heidbrink, K. & Przuntek, H. (1995). Distorted color discrimination in 'de novo' parkinsonian patients. *Neurology* 45(2): 386-387.
- Cajochen, C., Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K. & Wirz-Justice, A. (2006). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. *Chronobiol Int* 23(1-2):461-74.
- Calne, D.B., Snow, B.J. & Lee, C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 32 (suppl.): S125-127.
- Calzetti, S., Bortone, E., Negrotti, A., Zinno, L. & Mancini, D. (2002). Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) in patients with dementia with Lewy bodies: a diagnostic tool? *Neurol Sci* 23 (Suppl 2): S65-6
- Carrier, J., Monk, T.H., Buysse, D.J. & Kupfer, D.J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). *J Sleep Res* 6(4): 230-7.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D.J. & Monk, T.H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38(2): 232-242.
- Carrier, J., Frenette, S., Montplaisir, J., Paquet, J., Drapeau, C. & Morettini, J. (2005). Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Mov Disord* 9: 1127-1132.
- Carskadon, M.A. & Dement, W. (2005). Normal human sleep: An overview. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds) *Principles and Practice in Sleep Medicine*. 4^e ed. (pp. 13-23). Philadelphia: Elsevier Saunders.

- Caselli, R.J., Chen, K., Bandy, D., Boeve, B.F., Osborne, D., Alexander, G.E., Parish, J.M., Krahn, L.E. & Reiman, E.M. (2006). A preliminary fluorodeoxyglucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behavior. *Sleep* 29: 927-933.
- Chiu, H.F., Wing, Y.K., Lam, L.C., Li, S.W., Lum, C.M., Leung, T. & Ho, C.K. (2000). Sleep-related injury in the elderly—an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 23: 513–517.
- Chokroverty, S. (1980). Phasic tongue movements in human rapid-eye-movement-sleep. *Neurology* 30: 665-668.
- Chou, K.L., Moro-De-Casillas, M.L., Amick, M.M., Borek, L.L. & Friedman, J.H. (2007). Testosterone not associated with violent dreams or REM sleep behavior disorder in men with Parkinson's. *Mov Disord* 22(3): 411-414.
- Comella, C.L., Nardine, T.M., Diederich, N.J. & Stebbins, G.T. (1998). Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 51: 526-529.
- Cooper, A.D. & Josephs, K.A. (2008). Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord* (Epub ahead of print).
- Culebras, A. & Moore, J.T. (1989). Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 39(11): 1519-23.
- Cummigs, J.L. (1986). Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *British Journal of psychiatry* 149: 682-697.

- Cummings, J.L. (1988). Intellectual Impairment in Parkinson's Disease: Clinical, Pathologic, and Biochemical Correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1(1): 24-36.
- Dauvilliers, Y., Rompré, S., Gagnon, J.F., Vendette, M., Petit, D. & Montplaisir, J. (2007). REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep* 30(7): 844-849.
- Dement, W. (1955). Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *J Nerv Ment Dis* 122(3): 263-9.
- Dement, W. & Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 9(4): 673-90.
- Diederich, N.J., Leurgans, S., Fan, W., Chmura, T.A. & Goetz, C.G. (2007). Visual hallucinations and symptoms of REM sleep behavior disorder in Parkinsonian tauopathies. *Int J Geriatr Psychiatry* (Epub ahead of print).
- Dijk, D.J., Beersma, D.G. & Bloem, G.M. (1989). Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Sleep* 12(6): 500-507.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 244(1): 2-8.
- Duda JE. (2004) Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17(suppl 1):3-14.
- Dzirasa, K., Ribeiro, S., Costa, R., Santos, L.M., Lin, S.C., Grosmark, A., Sotnikova, T.D., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G. & Nicolelis, M.A. (2006). Dopaminergic control of sleep-wake states. *J Neurosci* 26: 10577-10589.

- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F.J. & Tatsch, K. (2000).
Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep
behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*
123(Pt 6): 1155-1160.
- Eisensehr, I., Linke, R., Tatsch, K., Kharraz, B., Gildehaus, J.F, Wetter, C.T.,
Trenkwalder, C., Schwarz, J. & Noachtar, S. (2003). Increased muscle activity
during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal
presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in
subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder,
Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 26(5): 507-512.
- Efthimiou, J., Ellis, S.J., Hardie, R.J. & Stern, G.M. (1986). Sleep apnea in idiopathic
and postencephalitic parkinsonism. Dans: M.D. Yard & K.J. Bergmann (Eds.),
Advances in Neurology, Vol. 45, (pp. 275-276). New-York: Raven Press.
- Emre M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2:
229-237.
- Emser, W., Brenner, M., Stober, T. & Schimrigk, K. (1988). Changes in nocturnal
sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol* 235: 177-179.
- Fahn, S. & Elton, R, and members of the UP DRS Development Committee. (1987).
The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne
D, Goldstein M, eds. Recent developments in Parkinson's disease. (pp. 153-
163). Florham Park, NJ: MacMillan HealthCare Information.

- Fantini, M.L., Michaud, M., Gosselin, N., Lavigne, G. & Montplaisir, J. (2002). Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 59(12): 1889-1894.
- Fantini, M.L., Gagnon, J.-F., Petit, D., Rompré, S., Décary, A., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2003). Slowing of EEG in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 53: 774-780.
- Fantini, M.L., Corona, A., Clerici, S. & Ferini-Strambi, L. (2005a). Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 65(7): 1010-1015.
- Fantini, M.L., Ferini-Strambi, L. & Montplaisir, J. (2005b). Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology* 64: 780-786.
- Fantini, M.L., Postuma, R.B., Montplaisir, J. & Ferini-Strambi, L. (2006). Olfactory impairment in idiopathic and symptomatic REM sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 70(4-6): 386-90.
- Farnsworth D. (1943). The Farnsworth 100-hue test and dichotomous tests for color vision. *J Optom Soc Am* 33: 568–578.
- Ferini-Strambi, L., Franceschi, M., Pinto, P., Zucconi, M. & Smirne, S. (1992). Respiration and heart rate variability during sleep in untreated Parkinson patients. *Gerontology* 38: 92-98.
- Ferini-Strambi, L., Oldani, A., Zucconi, M. & Smirne, S. (1996). Cardiac autonomic activity during wakefulness and sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 19(5): 367-369.

- Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M.R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M. & Cappa, S.F. (2004). Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology* 62: 41-45.
- Feri, R., Manconi, M., Plazzi, G., Bruni, O., Vandi, S., Montagna, P., Ferini-Strambi, L., Zucconi, M. (2008). A quantitative statistical analysis of the submentalis muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res.* 17(1): 89-100.
- Ferman, T.J., Boeve, B.F., Smith, G.E., Silber, M.H., Kokmen, E., Petersen, R.C., & Ivnik, R.J. (1999). REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology* 52: 951-957.
- Ferman, T.J., Boeve, B.F., Smith, G.E., Silber, M.H., Lucas, J.A., Graff-Radford, N.R., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Petersen, R.C. & Ivnik, R.J. (2002). Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc* 8: 907-914.
- Firbank, M.J., Burn, D.J., McKeith, I.G. & O'Brien, J.T. (2005). Longitudinal study of cerebral blood flow SPECT in Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 20(8): 776-782.
- Fisher, C., Gross, J & Zuch, J. (1965). Cycle of penile erection synchronous with dream (REM) sleep: Preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 12: 29-45.
- Frauscher, B., Gschliesser, V., Brandauer, E., Ulmer, H., Poewe, W. & Högl, B. (2008). The relation between abnormal behaviors and REM sleep

microstructure in patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* (Epub ahead of print).

Fredholm, B.B. & Svenningsson, P. (2003). Adenosine-dopamine interactions: development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology* 61(11 Suppl 6): S5-9.

Frenette, S., Paquet, J. & Carrier, J. (2007). Differences between men and women on topographical sleep EEG during the middle years of life. *Sleep* 30(abstract supplement): A113.

Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J.L., Naegele, B. & Pellat, J. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: the central executive seems to work. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60(3): 313-317.

Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Petit, D., Panisset, M., Rompré, S., Carrier, J. & Montplaisir, J. (2002a). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59: 585-589.

Gagnon, J.F., Montplaisir, J. & Bédard, M.A. (2002b). Les troubles du sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 158: 135-152.

Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Bédard, M.A., Petit, D., Carrier, J., Rompré, S., Décary, A., Panisset, M. & Montplaisir, J. (2004). Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology* 62(3): 401-406.

Gagnon, J.F., Petit, D., Fantini, M.L., Gauthier, S., Panisset, M., Robillard, A. & Montplaisir, J. (2006a). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep* 29(10): 1321-1325.

- Gagnon, J.F., Postuma, R.B., Mazza, S., Doyon, J. & Montplaisir, J. (2006b). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5: 424-432.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O. & Bravo M. (2003). Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev* 7: 115-129.
- Gibb, W.R. & Lees, A.J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 745-752.
- Girotti, F., Soliveri, P., Carella, F., Piccolo, I., Caffarra, P., Musicco, M. & Caraceni, T. (1988). Dementia and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1498-1502.
- Gilman, S., Koeppe, R.A., Chervin, R.D., Consens, F.B., Little, R., An, H., Junck, L. & Heumann, M. (2003). REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA. *Neurology* 61: 29-34.
- Goodin, D.S. & Aminoff, M.J. (1986). Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 109(Pt 6): 1103-1113.
- Goodin, D.S. & Aminoff, M.J. (1987a). Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 21(1): 90-94.
- Goodin, D.S. & Aminoff, M.J. (1987b). The distinction between different types of dementia using evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 40(Suppl.): 695-698.

- Green, J., McDonald, W.M., Vitek, J.L., Evatt, M., Freeman, A., Haber, M., Bakay, R.A., Triche, S., Sirockman, B. & DeLong, M.R. (2002). Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology* 59(9): 1320-1324.
- Groupe de travail de l'Étude canadienne sur la santé et le vieillissement. (2000). The Incidence of Dementia in Canada. *Neurology* 55: 66-73.
- Harris, J. (1998). Vision in Parkinson's disease: what are the deficits and what are their origins? *Neuro. Ophthalmol* 19: 113–135.
- Hassler, R.G. (1984). Chairman's introduction: role of the pallidum and its transmitters in the therapy of parkinsonian rigidity and akinesia. *Adv Neurol* 40: 1-14.
- Hendrick, J.C., Morisson, A.R. & Mann, G.L. (1982). Different Behaviors during Paradoxical Sleep without Atonia depend on Pontine Lesion Site. *Brain Reseach* 239: 81-105.
- Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soininen, H. & Riekkinen, P.J. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 24(2): 214-217.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. & Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 181-184.
- Imon, Y., Matsuda, H., Ogawa, M., Kogure, D. & Sunohara, N. (1999). SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 40(10): 1583-1589.

- International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 2nd ed.
American Academy of Sleep Medicine. (2005). Westchester, Illinois.
- Iranzo A. & Santamaria, J. (1998). Slow wave sleep amount in RBD. *Sleep* 26(8): 1067.
- Iranzo, A., Santamaría, J., Rye, D.B., Valldeoriola, F., Martí, M.J., Muñoz, E., Vilaseca, I. & Tolosa, E. (2005). Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 65: 247-252.
- Iranzo, A., Molinuevo, J.L., Santamaria, J., Serradell, M., Martí, M.J., Valldeoriola, F. & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5: 572-577.
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Martinez De Osaba, M. (2007). Absence of alteration in serum sex hormone levels in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 30(6): 803-806.
- Jones BE. (2005). Basic mechanisms of sleep-wake states. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds) *Principles and Practice in Sleep Medicine*. 4^e ed. (pp. 136-153). Philadelphia: Saunders.
- Jouvet, M. & Michel, F. (1959). Electromyographic correlations of sleep in the chronic decorticate & mesencephalic cat. (en français) *C R Seances Soc Biol Fil* 153(3): 422-425.
- Jouvet, M & Delorme, F. (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Seances Soc Biol Fil* 159(3):895-899.

- Kales, A., Ansel, R.D., Markham, C.H., Scharf, M.B. & Tan, T.L. (1971). Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 12, 397-406.
- Katzenschlager, R., Zijlmans, J., Evans, A., Watt, H. & Lees, A.J. (2004). Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1749-1752.
- Kaufmannm H. (1998). Multiple system atrophy. *Curr Opin Neurol* 11(4): 351-355.
- Keating, G.L. & Rye, D.B. (2003). Where you least expect it: dopamine in the pons and modulation of sleep and REM-sleep, *Sleep* 26: 788-789.
- Kimura, K., Tachibana, N., Kohyama, J., Otsuka, Y., Fukazawa, S. & Waki, R.. (2000). A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology* 55(6): 894-895.
- Koyama S, Horibe, Y., Hibino, H, Kawamura M. (2006). Abnormal yellow/blue balance as an early symptom of Parkinson's disease. Movement disorder society novembre (p. 677). Kyoto.
- Kumru, H., Santamaria, J., Tolosa, E. & Iranzo, A. (2007). Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 8(7-8): 779-83.
- Lafranchi, P.A., Fradette, L., Gagnon, J.F., Colombo, R. & Montplaisir, J. (2007). Cardiac autonomic regulation during sleep in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 30(8): 1019-1025.

- Lagos, P., Scorza, C., Monti, J.M., Jantos, H., Reyes-Parada, M., Silveira, R., & Ponzoni, A. (1998). Effects of the D3 preferring dopamine agonist pramipexole on sleep and waking, locomotor activity and striatal dopamine release in rats, *Eur Neuropsychopharmacol* 8: 113–120.
- Lai, Y.Y., Shalita, T., Wu, J.P. & Siegel, J.M. (2002). Neurotoxic lesion of the ventral mesopontine junction induces hypersomnia and muscle hyperactivity during sleep-an animal model of PLMD and RBD. *Sleep* 25: A62.
- Lamberty, G.J., Putnam, S.H., Chatel, D.M., Bieliauskas, L.A. & Adams, K.M. Derived trail making test indices. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1994;7:230-234.
- Lapierre, O. & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a Scoring Method. *Neurology*. 42: 1371-1374.
- Levin, B.E., Llabre, M.M., Reisman, S., Weiner, W.J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C. & Brown, M.C. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 41(3): 365-369.
- Levy, G. & Marder, K. (2003). Prevalence, incidence, and risk factors for dementia in Parkinson's disease. Dans: M.A. Bédard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn & P. Lespérance (Eds.) *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. (pp. 259-270). Totowa NJ: Editions Humana Press.
- Levy, G., Jacobs, D.M., Tang, M.X., Côté, L.J., Louis, E.D., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y. & Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17(6): 1221-1226.

- Mahowald, M.W. & Schenck, C.H. (2005). REM sleep parasomnias. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds) *Principles and Practice in Sleep Medicine*. 4^e ed. (pp. 897-916). Philadelphia: Saunders.
- Manconi, M., Ferri, R., Zucconi, M., Fantini, M.L., Plazzi, G. & Ferini-Strambi, L. (2007). Time structure analysis of leg movements during sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep* 30(12): 1779-1785.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., von Frenckell, R. & Franck, G. (1990). Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain research* 513(1): 136-143.
- Massicotte-Marquez, J., Robillard, R., Kawinska, A., Frenette, S., Paquet, J. & Carrier, J. (2008). Linear dissipation of homeostatic sleep pressure across the night between the twenties and the sixties. *Sleep* 31(abstract suppl) (Epub ahead of print).
- Masson G, Mestre D, & Blin O. (1993). Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam Clin Pharmacol*. 7(8): 449-463.
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale: Professional Manual*. Dans: Psychological Assessment Resources. Odessa, FL.
- Mayer, G., Kesper, K., Ploch, T., Canisius, S., Penzel, T., Oertel, W. & Stiasny-Kolster, K. (2008). Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder. *J Clin Neurophysiol*. 25(1): 48-55.
- Mazza, S., Soucy, J.P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., Decary, A. & Montplaisir, J. (2006). Assessing whole brain perfusion

- changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 67: 1618-1622.
- McKeith, I., Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., Dickson, D., Dubois, B., Duda, J.E., Feldman, H., Gauthier, S., Halliday, G., Lawlor, B., Lippa, C., Lopez, O.L., Carlos Machado, J., O'Brien, J., Playfer, J., Reid, W. & International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. (2004). Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 3: 19-28.
- McShane, R.H., Nagy, Z., Esiri, M.M., King, E., Joachim, C., Sullivan, N. & Smith, A.D. (2001). Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6): 739-743.
- Menza, M..A, Golbe, L.I., Cody, R.A. & Forman, N.E. 1993. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 43(3 Pt 1): 505–508.
- Meral, H., Aydemir, T., Ozer, F., Ozturk, O., Ozben, S., Erol, C., Cetin, S., Hanoglu, L., Ozkayran, T. & Yilsen, M. (2007). Relationship between visual hallucinations and REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 109(10): 862-867.
- Miele, V., Proli, F. & Salzarulo, P. (1970). Electropolygraphics aspects of sleep in patients with parkinsonism. *Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment* 94: 69-82.
- Montgomery, E.B. Jr., Baker, K.B., Lyons, K., & Koller, W.C. (1999). Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 52: 757–762.

- Montplaisir, J., Petit, D., Décary, A., Masson, H., Bédard, M.A., Panisset, M., Rémillard, G. & Gauthier, S. (1997). Sleep and quantitative EEG in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 49(4): 999-1003.
- Mori, E., Shimomura, T., Fujimori, M., Hirono, N., Imamura, T., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazui, H. & Hanihara, T. (2000). Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 57(4): 489-493.
- Morrish, P.K., Rakshi, J.S., Bailey, D.L., Sawle, G.V. & Brooks, D.J. (1998). Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [^{18}F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 314-319.
- Morrison, A.R. & Bowker, R.M. (1975). The biological significance of PGO spikes in the sleeping cat. *Acta Neurobiol Exp* 35: 821-840.
- Mosimann, U.P., Mather, G., Wesnes, K.A., O'Brien, J.T., Burn, D.J. & McKeith, I.G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63: 2091-2096.
- Mourtazaev, M.S., Kemp, B., Zwiderman, A.H., & Kamphuisen, H.A. (1995). Age and gender affect different characteristics of slow waves in the sleep EEG. *Sleep* 18(7): 557-564.
- Muller, T. Kuhn, W. Buttner, T & Przuntek, H. (1997). Distorted colour discrimination in Parkinson's disease is related to severity of the disease. *Acta Neurol Scand* 96(5): 293-296.

- Muller T, Meisel M, Russ H, & Przuntek H. (2003). Motor impairment influences Farnsworth-Munsell 100 Hue test error scores in Parkinson's disease patients. *J Neurol Sci* 213:61–65.
- Miyamoto, T., Miyamoto, M., Inoue, Y., Usui, Y., Suzuki, K., & Hirata, K. (2006). Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 67(12): 2236-2238.
- Niedermeyer, E. (2003). The clinical relevance of EEG interpretation. *Clin Electroencephalogr* 34(3): 93-98
- Nutt, J.G., Lea, E.S., Van, H.L., Schuff, R.A. & Sexton, G.J. (2000). Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord* 15: 843–849.
- Nuwer, M.R. (1988). Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *J Clin Neurophysiol* 5(1): 1-43.
- Nuwer, M.R. (1988). Quantitative EEG: II. Frequency analysis and topographic mapping in clinical settings. *Clin Neurophysiol* 5(1):45-85.
- Ohayon, M.M., Caulet, M., & Priest R.G. (1997). Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry*. 58(8): 369-376.
- Oksenberg, A., Radwan, H., Arons, E., Hoffenbach, D. Behroozi, B. (2002). Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder: a sleep disturbance affecting mainly older men. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 39(1): 28-35.
- Olson, E.J., Boeve, B.F. & Silber, M.H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 123: 331-339.

- Orimo, S., Ozawa, E., Nakade, S., Sugimoto, T. & Mizusawa, H. (1999). (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(2): 189-94.
- Ozekmekçi, S., Apaydin, H. & Kiliç, E. (2005). Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 107(4): 306-309.
- Papka, M., Rubio, A. & Schiffer, R.B. (1998). A review of Lewy body disease, an emerging concept of cortical dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10(3): 267-279.
- Pessah, M.A. & Roffwarg, H.P. (1972). Spontaneous middle ear muscle activity in man: A rapid eye movement sleep phenomenon. *Science* 178: 773-776.
- Petit, D., Montplaisir, J., Lorrain, D. & Gauthier, S. (1992). Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 32(2): 172-176.
- Petit, D., Lorrain, D., Gauthier, S. & Montplaisir, J. (1993). Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 14(2): 141-145.
- Petit, D., Gagnon, J.F., Fantini, M.L., Ferini-Strambi, L. & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res* 56: 487-496.
- Petit, D., Montplaisir, J. & Boeve, B.F. (2005). Alzheimer's disease and other dementias. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds)

- Principles and Practice in Sleep Medicine. 4^e ed. (pp. 853-862). Philadelphia: Saunders.
- Plazzi, G., Corsini, R., Provini, F., Pierangeli, G., Martinelli, P., Montagna, P., Lugaresi, E. & Cortelli, P. (1997). REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 48(4): 1094-7.
- Podsiadlo D & Richardson S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39: 142-148.
- Ponsen, M.M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B.L., Wolters, E.C. & Berendse, H.W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56: 173-181.
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R.E., Thakkar, M., Bjorkum, A.A., Greene, R.W. & McCarley, R.W. (1997). Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 276(5316): 1265-1268.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F. & Montplaisir, J. (2007). Cognition in REM sleep behavior disorder - A window into preclinical dementia? *Sleep Med* (Epub ahead of print).
- Primavera, A. & Novello, P. (1992). Quantitative electroencephalography in Parkinson's disease, dementia, depression and normal aging. *Neuropsychobiology* 25: 102-105.
- Pritchard, W.S. (1981). Psychophysiology of P300. *Psychol Bull* 89(3): 506-540.
- Provini, F., Vetrugno, R., Pastorelli, F., Lombardi, C., Plazzi, G., Marliani, A.F., Lugaresi, E., Montagna, P. (2004). Status dissociatus after surgery for tegmental

ponto-mesencephalic cavernoma: a state-dependent disorder of motor control during sleep. *Mov Disord* 19(6): 719-723.

Radulovacki M, Miletich RS & Green RD. (1982). N6 (L-phenylisopropyl) adenosine (L-PHA) increases slow-wave sleep (S2) and decreases wakefulness in rats. *Brain Res* 246(1): 178-180.

Raggi, A., Manconi, M., Consonni, M., Martinelli, C., Zucconi, M., Cappa, S.F., & Ferini-Strambi, L. (2007). Event-related potentials in idiopathic rapid eye movements sleep behaviour disorder. *Clin Neurophysiol* 118(3): 669-675.

Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology: Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects. Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness.

Reynold, C.F., Monk, T.H., Hoch, C.C., Jennings, J.R., Buysse, D.J., Houck, P.R., Jarrett, D.B. & Kupfer, D.J. (1991). Electroencephalographic sleep in the healthy "old old": a comparison with the "young old" in visually score and automated measure. *J Gerontol* 46: 39-46.

Robbins, T.W., James, M., Lange, K.W., Owen, A.M., Quinn, N.P. & Marsden, C.D. (1992). Cognitive performance in multiple system atrophy. *Brain* 115 Pt 1: 271-91.

Rodnitzky, R.L. (1998). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosc.* 5(2): 102-106.

Roehrs, T., Carskadon, M.A., Dement, W.C. & Roth, T. (2005). Daytime sleepiness and alertness. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds)

Principles and Practice in Sleep Medicine. 4^e ed. (pp. 39-50). Philadelphia: Saunders.

Rosin, D.L., Hettinger, B.D., Lee, A. & Linden J. (2003). Anatomy of adenosine A2A receptors in brain: morphological substrates for integration of striatal function. *Neurology* 61(11 Suppl 6):S12-18.

Ross W, Petrovitch H, Abbott R, et al. (2005). Association of olfactory dysfunction with risk of future Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(suppl 10): S129–S130.

Rye, D.B. (1997). Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 20(9): 757-788.

Rye, D.B., Johnston, L.H., Watts, R.L. & Bliwise, D.L. (1999). Juvenile Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder, sleepiness, and daytime REM onset. *Neurology* 53: 1868-1870.

Scarmeas, N. & Stern, Y. (2004). Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4:374-380.

Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Ettinger, M.G. & Mahowald, M.W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 9(2): 293-308.

Schenck, C.H., Bundlie, S.R., Patterson, A.L. & Mahowald, M.W. (1987). Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 257: 1786–1789.

Schenck, C.H., Milner, D.M., Hurwitz, T.D., Bundlie, S.R. & Mahowald, M.W. (1989). A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry*. 146(9): 1166-73.

- Schenck, C.H., Hurwitz, T.D. & Mahowald, M.W. (1993). REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the word literature. *J Sleep Res* 2: 224-231.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R. & Mahowald, M.W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46(2): 388-393.
- Schenck, C.H., Mahowald, C.M. & Mahowald, M.W. (1997). Slow-wave sleep distribution in REM sleep behavior disorder. *Sleep Res* 26: 495.
- Schenck, C.H. & Mahowald, M.W. (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in *Sleep*. *Sleep* 25(2): 120-138.
- Schenck, C.H., Bundlie, S.R. & Mahowald, M.W. (2003a). REM Behavior Disorder (RBD): Delayed Emergence of Parkinsonism and/or dementia in 65 % of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep* 26: A316.
- Schenck, C.H., Callies, A.L. & Mahowald, M.W. (2003b). Increased percentage of slow-wave sleep in REM sleep behavior disorder (RBD): a reanalysis of previously published data from a controlled study of RBD reported in SLEEP. *Sleep* 26(8): 1066.
- Sforza E, Krieger J & Petiau C. (1997). REM sleep behavior disorder: clinical and physiopathological findings. *Sleep Med Rev* 1: 57-69.

- Sforza, E. & Haba-Rubio, J. (2005). Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 6(3): 259-67.
- Siegel, J.M. (2005). REM sleep. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds) *Principles and Practice in Sleep Medicine*. 4^e ed. (pp. 120-135). Philadelphia: Saunders.
- Simard, M., van Reekum, R. & Cohen, T.. (2000). A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12(4): 425-450.
- Sinforiani, E., Zangaglia, R., Manni, R., Cristina, S., Marchioni, E., Nappi, G., Mancini, F. & Pacchetti, C. (2006). REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21: 462-466.
- Sirakiv, A.A. & Mezan, I.S. (1963). EEG findings in Parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 15: 321-322.
- Soikkeli, R., Partanen, J., Soininen, H., Pääkkönen, A. & Riekkinen, Sr P. (1991). Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 79: 159-165.
- Strecker, R.E., Morairty, S., Thakkar, M.M., Porkka-Heiskanen, T., Basheer, R., Dauphin, L.J., Rainnie, D.G., Portas, C.M., Greene, R.W., McCarley, R.W. (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 115(2): 183-204.
- Steriade, M. & Hobson, J.A. (1976). Neuronal activity during the sleep-wake cycle. *Prog Neurobiol* 6: 155-376.

- Steriade, M., Nunez, A., & Amzica, F. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262: 679-685.
- Steriade, M. (2005). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. Dans: Meir H. Kryger, Thomas Roth & William C. Dement (Eds) *Principles and Practice in Sleep Medicine*. 4^e ed. (pp. 101-119). Philadelphia: Saunders.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 8: 448-460.
- Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Möller, J.C., Höffken, H., Behr, T.M., Oertel, W.H. & Mayer, G. (2005). Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 128(Pt 1): 126-37.
- Strauss, E., Sherman, E.M. & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Strecker, R.E., Morairty, S., Thakkar, M.M., Porkka-Heiskanen, T., Basheer, R., Dauphin, L.J., Rainnie, D.G., Portas, C.M., Greene, R.W. & McCarley, R.W. (2000). Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res* 115(2):183-204.
- Taki, J., Yoshita, M., Yamada, M. & Tonami, N. (2004). Significance of ¹²³I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's

- disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 18(6): 453-61.
- Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V. & Manni, R. (2007). Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med* (Epub ahead of print).
- Ticho, S.R. & Radulovacki, M. (1991). Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 40(1): 33-40.
- Tison, F., Wenning, G.K., Quinn, N.P. & Smith, S.J. (1995). REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 58(3): 379-380.
- Tissingh, G., Berendse, H.W., Bergmans, P., De Waard, R., Drukarch, B., Stoof, J.C. & Wolters, E.C. (2001). Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 16: 41-46.
- Tombaugh, T.N. (2004). Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 19: 203-214.
- Tucker, A.M., Dinges, D.F. & Van Dongen, H.P. 2007. Trait interindividual differences in the sleep physiology of healthy young adults. *J Sleep Res.* 16(2): 170-180.
- Turner, R.S., D'Amato, C.J., Chervin, R.D. & Blaivas, M. (2000). The pathology of REM sleep behavior disorder with comorbidity Lewy body dementia. *Neurology* 55(11): 1730-1732.

- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., Ito, Y., Yoshimura, M. & Okawa, M. (1995). Incidental Lewy body Disease in a Patient with REM Sleep Behavior Disorder. *Neurology* 45: 709-712.
- Unger, M.M., Möller, J.C., Stiasny-Kolster, K., Mankel, K., Berg, D., Walter, U., Hoeffken, H., Mayer, G. & Oertel, W.H. (2008). Assessment of idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder by transcranial sonography, olfactory function test, and FP-CIT-SPECT. *Mov Disord* 23(4): 596-599.
- Vangel Jr, S.J. & Lichtenberg, P.A. (1995). Mattis dementia rating scale: clinical utility and relationship with demographical variables. *Clin Neuropsychol* 9: 209-213.
- Vendette, M., Gagnon, J.F., Décary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R.B., Doyon, J., Panisset, M. & Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 69(19): 1843-1849.
- Vesela, O., Růžicka, E., Jech, R., Roth, J., Stepánková, K., Mecír, P., Solano, Z. & Preclíková, E. (2001). Colour discrimination impairment is not a reliable early marker of Parkinson's disease. *J Neurol* 248: 975-978.
- Vetrugno, R., Provini, F., Cortelli, P., Plazzi, G., Lotti, E.M., Pierangeli, G., Canali, C. & Montagna, P. (2004). Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med Rev* 5(1): 21-30.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 3^e éd. (1997). San antonio: Harcourt Brace & Company.

- Wenning, G.K., Scherfler, C., Granata, R., Bösch, S., Verny, M., Chaudhuri, K.R., Jellinger, K., Poewe, W. & Litvan, I. (1999). Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 620–623.
- Wenning, G.K., Tison, F., Seppi, K., Sampaio, C., Diem, A., Yekhlef, F., Ghorayeb, I., Ory, F., Galitzky, M., Scaravilli, T., Bozi, M., Colosimo, C., Gilman, S., Shults, C.W., Quinn, N.P., Rascol, O., Poewe, W. & Multiple System Atrophy Study Group. (2004). Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 19: 1391–1402.
- Wetter, T.C., Collado-Seidel, V., Pollmächer, T., Yassouridis, A. & Trenkwalder, C. (2000). Sleep and periodic leg movement patterns in drug-free patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Sleep* 23: 361-367.
- Wilkinson, R.T. & Houghton, D. (1975). Portable four-choice reaction time test with magnetic tape memory. *Behav Res Methods Instrum* 7: 441–446.
- Williamson, P.C., Merskey, H., Morrison, S, Rabheru, K., Fox, H., Wands, K., Wong, C. & Hachinski, V. (1990). Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects. *Arch Neurol* 47: 1185-1188.
- Yamamoto, R., Iseki, E., Marui, W., Togo, T., Katsuse, O., Kato, M., Isojima, D., Akatsu, H., Kosaka, K. & Arai, H. (2005). Non-uniformity in the regional pattern of Lewy pathology in brains of dementia with Lewy bodies. *Neuropathology* 25:188-194.

Xi, Z. & Luning, W. (2008). REM sleep behavior disorder in a patient with pontine stroke. *Sleep Med.* (Epub ahead of print).

Zambelis, T., Paparrigopoulos, T. & Soldatos, C.R. (2002). REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72(6): 821-822.

8. ANNEXES

8.1 ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DES ÉDITEURS

9. Curriculum Vitae

(version abrégée de 2 pages)

Jessica Massicotte-Marquez

Ancienne Lorette (Qc), [REDACTED]

Tel : [REDACTED]

Courriel : [REDACTED]

Centre d'étude du sommeil
 Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
 5400 boul. Gouin ouest, Mtl H4J 1C5
 514-338-2222 poste 3760 ou 2692

FORMATION

Doctorat en philosophie (Ph.D.), Psychologie Recherche et Intervention 2002-
 (neuropsychologie), Université de Montréal (UdM)

Maîtrise en psychologie (M.Ps.), Psychologie, UdM 2005-2008

Baccalauréat en psychologie (B.Sc.), Psychologie, UdeM 1999-2002

DISTINCTIONS

Prix Cerveau en tête des IRSC, Montréal, Canada (1 000\$) 2005

-Accordé pour l'excellence d'un article scientifique

Prix Âge Plus des IRSC, Montréal, Canada (1 000\$) 2005

-Accordé pour l'excellence d'un article scientifique

Prix d'excellence étudiant (200\$), Montréal, Canada 2005

-De l'axe sommeil et rythmes biologiques (FRSQ), obtenue pour
 l'article : Massicotte-Marquez et coll., 2005

Bourse de voyage (500€), Prague, République Tchèque 2004

-Accordé aux auteurs des résumés scientifiques présentés à l'European
 Sleep Research Society.

Prix de la Société Canadienne du Sommeil (100\$), Montréal, Canada 2003

-Accordé à un étudiant pour la qualité d'un résumé de recherche

BOURSES

Bourse de formation postdoctorale (150 000\$), IRSC 2008-2011

Bourse de formation postdoctorale (60 000\$), FRSQ 2008-2010

Bourses doctorale, appui complémentaire (6 000\$), FORMSAV (IRSC) 2006

Bourse de formation au doctorat (60 000\$), FRSQ 2005-2008

Bourse d'excellence (renouvellement) (7 000\$), FES, Université de Montréal 2004

Bourse d'excellence (7 000\$), FES, UdM 2003

-Accordée pour un passage accéléré de la maîtrise au doctorat

Bourse d'excellence à la maîtrise (2 500\$ déclinée), FES, UdM 2003

Bourse de doctorat J.A. de Sève (13 000\$), Centre de recherche, HSCM 2003-2004

Bourse de maîtrise J.A. de Sève (10 000\$), Centre de recherche, HSCM 2002-2003

EXPÉRIENCE DE RECHERCHE

Assistante de recherche, Centre d'étude du sommeil, HSC de Montréal 2001 -

Assistante de recherche, Chronobiologie, HSC de Montréal 2000 -

EXPÉRIENCE CLINIQUE

Internat en neuropsychologie clinique, Service de neurologie, 2007-2008

Hôpital Notre Dame (CHUM), Montréal

Internat en psychologie clinique, Centre d'étude du sommeil, HSCM 2007-2008

EXPÉRIENCE D'ENSEIGNEMENT

Chargée d'enseignement (PSY 1035, psychologie physiologie), Udm 2005 -

Assistante d'enseignement (PSY 1035, psychologie physiologie), Udm 2002-2006

ACTIVITÉS D'EXPERTISE ET AUTRES ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES

Membre du comité organisateur de la journée des stagiaires et étudiants, 2008
(Sleep Research Society 13th Annual Trainee Symposium, APSS, Baltimore USA)

PUBLICATIONS SÉLECTIONNÉES

Postuma, R.B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., Fantini, M.L., Massicotte-Marquez, J., Montplaisir, J. (2008) Quantifying the risk of neurodegenerative disease in rem sleep behavior disorder. Article scientifique soumis pour publication à la revue Neurology.

Massicotte-Marquez, J., Décary, A., Gagnon, J.-F., et al. (2008) Executive functions and memory impairments in idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. Neurology, 70(15):1250-1257.

Vendette, M., Gagnon, J.-F., Décary, A., Massicotte-Marquez, J., et al. (2007) Rapid-eye-movement Sleep Behavior Disorder Predicts Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. Neurology, 69(19) : 1843-1849.

Mathieu, A., Mazza, S., Décary, A., Massicotte-Marquez, J., et al. (2007) Effects of Obstructive Sleep Apneas on Cognitive Functions: a Comparison between Younger and Older OSAS Patients. Sleep Medicine, 118:1538-44.

Mathieu, A., Mazza, S., Décary, A., Massicotte-Marquez, J., et al. (2007) Does Age Worsen Consequences of Sleep Apnea Syndrome. Clinical Neurophysiology. 118(7):1538-1544.

Mazza, S., Soucy, J.P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., et al. (2006). Assessing Whole Brain Perfusion Changes in Patients with REM Sleep Behavior Disorder. Neurology, 67(9): 1618-1622.

Postuma, R.B., Lang, A.E., Massicotte-Marquez, J., et al. (2006) Potential Early Markers of Parkinson's Disease in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. Neurology, 66(6): 845-851.

Massicotte-Marquez J., Carrier J, Décary A, et al. (2005). Slow-wave Sleep and Delta Power in Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. Annals of Neurology, 57(2): 277-282.

Décary, A., Vendette, M., Massicotte-Marquez, J., et al. (2005) A Preliminary Study of the Impact of Age-related Pathologies on Cognitive Functioning and Waking EEG. North American Journal of Psychology, 7(3): 469-480.